UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE 519

Laboratoire SAGE (UMR 7363)

THÈSE présentée par :

Solène Lellinger

soutenue le : **18 décembre 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Épistémologie et histoire des sciences et des techniques - Sciences, technologies, sociétés

Innovation thérapeutique et accident médicamenteux.

Socio-genèse du scandale du benfluorex (Mediator®) et conditions de reconnaissance d'une pathologie émergente : les valvulopathies médicamenteuses.

THÈSE dirigée par :

Mr BONAH Christian	Professeur, Université de Strasbourg
Mr GAUDILLIERE Jean-Paul	Directeur de recherches, INSERM / Directeur d'études, EHESS

RAPPORTEURS :

Mme RASMUSSEN Anne	Directrice d'études, EHESS
Mme VASSY Carine	Maîtresse de conférences, Université Paris 13

EXAMINATEUR :

Mr HAURAY Boris	Chargé de recherches, INSERM / EHESS

Remerciements

Je tiens en premier lieu à adresser mes remerciements à Christian Bonah pour avoir dirigé cette thèse. Ses conseils, ses avis ont été très précieux (pour ne pas dire essentiels) de même que son engagement m'ayant permis d'aborder de nombreux aspects du monde académique.

Je remercie également Jean-Paul Gaudillière d'avoir co-dirigé cette thèse. Nos échanges ont toujours été source d'enrichissement et m'ont ouvert de nombreuses perspectives à maintes reprises.

Je remercie également Anne Rasmussen, Carine Vassy et Boris Hauray, membres du jury, pour le temps accordé à ce travail.

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement aux usagers du Mediator® et aux cardiologues ayant accepté de répondre à mes enquêtes. Sans leur participation, cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Merci également à ceux qui ont accepté de relayer les questionnaires.

Je tiens également à remercier les membres de SAGE, mon laboratoire, qui m'ont aidé de diverses manières, que ce soit par des conseils, de la veille documentaire, des discussions et tout particulièrement Élisabeth Lambert-Abdegawad, Marie-Pierre Camproux-Dufrène, Annie Martin, Hélène Michel et Victor Lepaux.

De même, les membres du DHVS (actuels et passés) ont su créer un environnement propice à l'avancement de cette thèse par les conseils, les retours sur mon travail et tout cela dans la convivialité et la bonne humeur. Merci à Thérèse pour sa gentillesse et son aide, aux enseignants-chercheurs Anne, Marion, Marianna ainsi qu'à Jonathan de m'avoir nourri de leurs réflexions et surtout à Nils K pour ses encouragements, son soutien et sa bienveillance sans faille. Merci à Tricia et Joël avec qui j'ai eu l'occasion de travailler sur des projets ou des enseignements captivants. Merci à Emmanuel pour sa bonne humeur. Merci aux doctorants et docteurs que j'ai côtoyés qui m'ont tous beaucoup apportés, Valentine qui m'a permis de travailler dans la joie. Lucie, Alexis, Constantin, Nils G, Julie, Yannick, Aisling, nos échanges et discussions ont su

m'ouvrir des perspectives et surtout Laure d'avoir toujours été une oreille attentive et dont les conseils ont été très précieux.

Je remercie également tous ceux qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre dans la réalisation de cette thèse, les doctorants ou chercheurs que j'ai rencontrés, en particulier Paul et Thibaut ; les collaborateurs que j'ai pu côtoyer tout au long de mon parcours doctoral aussi bien dans la préparation ou la réalisation d'enseignements que lors des projets de médiation scientifique, merci en particulier à Delphine Issenmann et Sébastien Soubiran du Jardin des Sciences.

Merci à mes proches pour leur soutien inconditionnel, d'avoir suivi mon parcours avec intérêt, mais aussi leur veille documentaire sous forme de nombreux messages du type « ils parlent du Mediator® à la télé/radio ».

Mes amis en particulier Johanna B, Johanna G, Armelle, Astrid et Léo, David, Laetitia, Annabel, Claire R, Marine, Laure R, Aude, Jonas, Claire L, Guillaume et Charlène, Laure H et Valentin.

Ma famille, Marie, Véronique, Jean-Pierre, Michel, Mélanie, Marion, Stéphanie et Franck et ma quasi famille, Véronique, pour son soutien et ses encouragements, Audrey, Xavier, Julian et surtout Élodie d'avoir été notamment référente médicale.

Merci à mon frère, Arnaud, notamment pour ses conseils juridiques (mais je sais que je lui dois beaucoup plus que ça) et ma belle-sœur Ludovica pour l'aide qu'elle m'a apportée.

Merci à Fabrice de m'avoir soutenue, motivée et réconfortée, notamment sur les derniers mètres de ce marathon.

Enfin, un très grand merci à mes parents, Christiane et Pascal. Je sais que j'ai pu accomplir cela grâce à votre soutien, merci d'avoir cru en moi, de m'avoir supportée moralement et réconfortée dans les moments de doutes inévitables dans un travail tel que celui-ci.

À mes grands-parents,

Cécile, Marie-Catherine, Auguste et Stanislas.

Sommaire

Remerciements 3

Sommaire 7

Introduction 15

I. Affaire médico-scientifique, politique et médiatique : les regards existants concernant le Mediator® et son retrait 19

A. De l'arène médicale à l'arène médiatique 20

B. Identification des responsabilités par les institutions 22

C. Sujet inspirant pour les étudiants en santé concernant l'étude de l'impact de l'affaire du Mediator® et des enseignements à en tirer. 24

D. Bilan des pistes explorées à la suite du retrait du Mediator® 26

II. Objet de recherche multiple à la croisée de travaux de sciences sociales 28

A. Autour du médicament : régulation, prescription, usages, risques 28

B. Risque, évaluation et expertise scientifique 31

C. Les médecins, leurs pratiques et les patients 32

D. Mobilisation de malades, mobilisation de victimes et reconnaissance du préjudice 33

III. Sources, méthodologie et accès au terrain 36

A. Sources concernant le Mediator® 36

B. Sources concernant l'évolution des connaissances en cardiologie 37

C. Données produites dans le cadre de la thèse 38

D. Composer avec l'actualité : veille et adaptation 40

IV. Problématique et plan 41

A. Importance de la terminologie 41

B. Problématique 44

C. Présentation du plan 45

Chapitre 1 _ « Polysurchargé » : construction d'un profil pathologique 49

I. Orienter la recherche vers les pathologies du surpoids 50

A. Percevoir et évaluer le surpoids 50

1. Émergence de la menace que constitue l'obésité. 51

2. Diagnostiquer et mesurer l'obésité 53

3. L' « Obèse » 58

B. Épidémiologie et facteurs de risques comme moteur de changement du regard sur les effets du surpoids et leurs modalités de traitement 60

II. « L'obésité "ne fait plus le poids" » : les traitements de l'obésité à partir des années 1960 66

A. « Soigner » l'obésité et les troubles métaboliques : entre prévention et traitement 66

B. L'apport des amphétamines comme « correcteur métabolique de l'obésité » : l'exemple des médicaments anorexigènes 76

C. Produire des médicaments anorexigènes : la dynamique de recherche sur les dérivés d'amphétamines au sein des Laboratoires Servier 82

III. « Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte… » (Publicité 1976) : de la recherche sur le S 992 à la commercialisation du Mediator® 98

A. Le dossier scientifique et les essais cliniques 98

B. Présentation du benfluorex à la communauté scientifique 102

C. Création de l'identité pathologique du « polysurchargé » 104

Chapitre 2 _Utilisateur-type du Mediator® : création de l'identité d'une molécule 107

I. L'utilisateur officiel désigné par l'autorisation de mise sur le marché ou l'identité administrative d'une molécule. 107

A. Parcours administratif d'un médicament au début des années 1970 : la mise sur le marché du Mediator® 108

B. Du début des années 1970 à la fin des années 1990 111

C. Le Mediator® dans le monde 116

II. « À qui, en toute logique, prescrire Mediator ? » : l'utilisateur-type du médicament selon le laboratoire 119

A. « Il est dans votre salle d'attente » (1980) : campagnes publicitaires et information de la communauté médicale 119

B. Le marketing « indirect » 125

C. Une publicité de « bouche-à-oreille » et la demande des patients 138

Chapitre 3 _Usagers du Mediator® : une nouvelle perspective 145

I. Un « usager type » illusoire 146

A. Âge, sexe et répartition géographique : les données connues sur les usagers 146

1. Des données difficilement accessibles : les ventes du laboratoire 146

2. Une nouvelle perspective d'étude : les données de l'assurance maladie 148

a. Les limites des données accessibles 149

b. Vers une plus grande accessibilité des données ? 151

c. Ce que les données du SNIIRAM nous apprennent des usagers du Mediator® 152

B. Mieux connaître des usagers du Mediator® à partir d'une enquête 156

1. Méthodologie de l'enquête « Usagers du Mediator® » 157

2. Structure du questionnaire 158

3. Processus d'inclusion, diffusion et retours 158

C. Caractéristiques sociodémographiques des usagers enquêtés 163

II. Une utilisation médiée : autour de la prescription 172

A. Les prescripteurs de Mediator® d'après les usagers 172

B. La prescription et ses indications 175

C. La relation des usagers du Mediator® avec leur médecin traitant 179

III. Des modèles d'utilisateurs aux usagers : un système complexe 183

A. Placement du Mediator® sur le marché et usage réel 183

B. Les usagers par rapport aux modèles théoriques : trois réalités qui coexistent 192

C. Intérêt d'une étude sur les usagers du Mediator® 194

Chapitre 4 _ Des citoyens informés et protégés par la législation ? 197

I. D'un médicament révolutionnaire au scandale sanitaire : mutation citoyenne de l'identité du Mediator® 198

A. L'arène médiatique comme principal vecteur d'information sur le retrait pour les usagers 198

1. Information des usagers du Mediator® sur le retrait 198

2. Les médecins face à la médiatisation 206

3. Mediator®, santé et société : un besoin d'information des usagers ? 206

B. De l'alerte à la constitution du scandale : une chronologie invisible du retrait pour les usagers 207

1. Notifications ignorées et invisibles : comment on arrive à retirer un médicament du marché ? 208

2. Le temps caché de la production scienctifique : support de l'alerte et du retrait du Mediator® 211

3. Traduction médiatique d'un débat scientifique : Irène Frachon de lanceuse d'alerte à médiatrice 217

C. Face à la demande des usagers d'un « plus jamais ça » le sentiment de déjà vu : retour sur l'histoire des scandales médicamenteux et la trajectoire des dérivés amphétaminiques 219

1. Effets thérapeutiques, effets secondaires, effets indésirables : une distinction artificielle pouvant avoir des conséquences sur l'usager 219

2. Un retrait des fenfluramines passé inaperçu en France 221

3. Le scandale associé aux fenfluramines aux USA 223

II. Déplacements du scandale dans l'arène publique : de la biographie de la molécule à l'identification des responsabilités, l'enquête de l'IGAS 225

A. Le rapport de l'IGAS : « Enquête sur le MEDIATOR » 228

1. Construction et contenu du rapport de l'IGAS 229

2. Les annexes du rapport 232

3. Les conclusions et la réception du rapport 233

B. Ce qu'entendent les usagers : la critique des institutions de l'État dans le second rapport de l'IGAS 235

C. Le silence des Laboratoires Servier face aux usagers : l'impact du rapport de l'IGAS sur la stratégie communicationnelle du laboratoire 236

III. « Le Mediator®, plus jamais ça ! » : Conséquences administratives du retrait et réforme de la législation 237

A. Le politique enquête pour les citoyens : le rapport de la mission sénatoriale 238

B. Les axes de réforme proposés par l'Assemblée nationale 240

C. Les assises du médicament : une véritable arène de débat ? 245

IV. Les usagers et le système : dispositifs de repérage et de maîtrise des effets indésirables 249

Chapitre 5 _ Le patient (malade du Mediator®) et son cardiologue 253

I. Présentation et méthodologie de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie » (2012-2015) 257

A. Organisation du questionnaire 258

B. La diffusion du questionnaire aux cardiologues 259

C. Méthode d'analyse des résultats de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie » 261

II. Pluralité des praticiens, pluralité des parcours des cardiologues, qui sont les enquêtés ? 262

A. La formation des cardiologues de l'enquête 263

B. Diversité des types d'exercice des cardiologues interrogés. 268

C. Formation et information des cardiologues de l'enquête. 270

D. Place de l'industrie dans la formation et l'information des cardiologues interrogés 273

III. Comment travaille le cardiologue ? Autour de la consultation et des méthodes diagnostiques 280

A. La consultation vue par les cardiologues 280

B. L'échocardiographie comme outil moyen de voir le patient et sa maladie d'une autre manière 285

1. Bref retour sur l'histoire de la technique échographie et ses usages diagnostiques 285

2. De la recherche à l'enseignement de l'échocardiographie 289

3. Usage de l'échographie dans la pratique à partir de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie » 294

IV. Évolution des fréquences des valvulopathies et son inscription dans l'enseignement 297

A. Qu'est-ce qu'une valvulopathie ? 298

B. Évolution des fréquences de survenue des étiologies 299

C. L'évolution des étiologies dans les manuels 300

V. Le diagnostic en pratique : processus conduisant à la reconnaissance des valvulopathies 304

A. Un patient insuffisant valvulaire parmi des patients cardiaques : place de la valvulopathie au sein de l'ensemble des pathologies cardiaques dans la pratique 304

B. Estimation de la fréquence des étiologies par les cardiologues selon les types de valves 308

C. Attitude des cardiologues devant un doute diagnostic 317

VI. L'usager du Mediator® patient du cardiologue 318

A. Rencontre entre un usager du Mediator® et un cardiologue : une double perspective. 318

1. Quelle patientèle correspondant aux « polysurchargés » chez les cardiologues ? 318

2. D'usager du Mediator® à patient d'un cardiologue 319

3. « Il est dans votre salle d'attente » : la réalité de la patientèle sous Mediator® pour un échantillon de cardiologues et leur avis sur la molécule. 323

B. Reconnaître le patient malade du Mediator® : de la confusion à la reconnaissance sur les valvulopathies médicamenteuses 331

1. La valvulopathie de type « restrictif » 331

2. Les valvulopathies rhumatismales vues par les cardiologues 334

3. De la valvulopathie rhumatismale à la valvulopathie médicamenteuse 337

4. Les connaissances des cardiologues de l'enquête concernant l'Isoméride 340

C. Une pathologie invisible pendant plus de 30 ans ? 346

Chapitre 6 _ « Vous étiez patient, vous voilà peut-être victime ! » : mécanismes de reconnaissance de victime du Mediator® 355

I. L'espace public, la victime sociale et ses représentations 356

A. Faire en sorte que des victimes soient identifiées comme telles : la victime dans l'espace public 356

B. D'usager à victime : processus d'identifications d'usagers du Mediator® 364

C. Les associations : un relais pour les victimes du Mediator® ? 366

II. Estimer « le nombre de (victimes) morts » pour évaluer l'ampleur du scandale entre espace public, politique et scientifique 369

A. « Mediator® 150mg. Combien de morts ? » : les réponses proposées 369

B. La mise en place d'un dépistage systématique par l'agence du médicament 372

C. Le dépistage vu par des acteurs concernés 378

1. Le dépistage vu par des cardiologues 378

2. Le dépistage vu par des usagers 383

III. Indemniser la victime de scandale sanitaire : entre continuité et nouveauté 385

A. Les recours judiciaires possibles pour les victimes du Mediator® 386

1. Information judiciaire instruite à Paris 386

2. Procédure en citation directe pour « tromperie aggravée » au Tribunal de Nanterre 388

3. Les procédures civiles 388

B. Le « Collège benfluorex » à l'office d'indemnisation : un « cas d'école » ? 389

C. Les usagers du Mediator® interrogés et leurs recours 395

1. Défendre ses droits : les motivations d'usagers du Mediator® 396

2. Des usagers devant les tribunaux 400

3. Des usagers du Mediator® à l'Oniam 404

IV. Faire exister la victime médicale par l'expertise 407

A. Avis des cardiologues, acteurs potentiels des expertises médicales sur l'indemnisation 408

1. Perceptions de cardiologues entre opinion publique et opinion médicale 408

2. L'avis de cardiologues sur l'indemnisation des victimes 412

B. Standardiser la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses et informer les cardiologues 414

1. Produire des recommandations : Haute Autorité de Santé l'identification des dommages liées au benfluorex 414

2. Guidelines des représentants de la profession 415

3. L'intégration de la valvulopathie médicamenteuse imputable au Mediator® dans les manuels de cardiologie 416

4. Publier pour être lu 418

C. Les cardiologues experts déterminants pour l'indemnisation 419

1. Une multiplicité des recours qui conduisent à plusieurs conclusions d'expertises 419

2. Expert scientifique / expert judiciaire : le cardiologue : quel expert de la valvulopathie médicamenteuse ? 423

3. Les victimes et l'expertise 425

V. Quand les dispositifs ne suffisent pas 427

A. Pouvoir se saisir des dispositifs à disposition 427

B. Une « non-mobilisation » des victimes 432

C. Les reconnaissances des victimes 434

Conclusions 439

Liste des abréviations 455

Table des figures 457

Table des tableaux 464

Bibliographie 465

Annexes 497

Annexe 1 : Liste des acteurs rencontrés 497

Annexe 2 : Correspondance avec l'ANSM au sujet de l'accessibilité des dossiers relatifs au Mediator® .. 498

Annexe 3 : Quelques éléments sur le fonctionnement du métabolisme 500

Annexe 4 : Fiche à compléter par les investigateurs des essais clinique sur le Mediator® dans les années 1970 502

Annexe 5 : Questionnaire « Usagers du Mediator® » (version 19/06/2014) 504

Annexe 6 : Lettre d'accompagnement du questionnaire « Usagers du Mediator® » 521

Annexe 7 : Lettre de relance du questionnaire « Usagers du Mediator® » 523

Annexe 8 : Détails des résultats de la question 20 de l'enquête « Usagers du Mediator® » 524

Annexe 9 : Détails du moment où les usagers ont appris le retrait du Mediator® 530

Annexe 10 : Questionnaire « Étude des pratiques en cardiologie » 533

Annexe 11 : Courriers d'accompagnement du questionnaire « Étude des pratiques en cardiologie » 550

Introduction

« Le 'monde' médical reste un monde hermétique et j'ai rencontré beaucoup de difficultés lors de l'évocation du Mediator®, les médecins (généralistes et cardiologues) n'aiment pas être mis en cause, de près ou de loin, ni même d'en parler. Je me suis sentie rejetée et non écouté (en quelque sorte rabaissée, car 'je n'y connais rien' !). Ils n'avaient qu'une envie : SE TAIRE. Oui, c'est, on peut le dire, un parcours du combattant. » Mme L[1]

Affaire sanitaire, scandale médiatique, usage détourné, défaillances d'un système de régulation, méthodes d'influence d'un industriel sur des décideurs (politiques ou prescripteurs) sont autant de cadres d'analyse proposés à la suite du retrait du Mediator® (benfluorex) pour cause d'effets indésirables graves en novembre 2009. Ces interprétations laissent toutefois des zones d'ombre dans la compréhension du sujet complexe que constitue le retrait de ce médicament comme en témoignent les propos de Madame L. qui a pris du Mediator® et présente des lésions des valves du cœur, et qui reste dans l'incompréhension face à la reconnaissance difficile de son dommage.

Commençons par présenter un des acteurs majeurs de cette thèse, le médicament lui-même[2]. Dans les années 1960, les Laboratoires Servier mènent des recherches sur les dérivés amphétaminiques et leurs propriétés. Plusieurs molécules sont synthétisées. Certaines possèdent des propriétés anorexigènes, telle la fenfluramine qui est commercialisée en 1968 sous le nom de Pondéral®. En suivant cet axe de recherche, les chercheurs des Laboratoires

[1] Identification du questionnaire « Usagers du Mediator® » F/G1/059 Les propos ont été retranscrits fidèlement par rapport au questionnaire d'origine de même que l'ensemble des citations extraites des enquêtes, citées dans la thèse.

[2] Ces différents éléments seront détaillés au fur et à mesure de la thèse. Il s'agit ici simplement de fournir quelques éléments généraux au lecteur afin qu'il puisse avoir quelques repères préliminaires.

Servier synthétisent le benzoate de {[méthyl-1(trifluorométhyl-3phényl)-2éthyl]amino}-2éthyl chlorhydrate, nommé « S992 » au sein du laboratoire. Cette molécule obtient la dénomination commune internationale « benfluorex » en 1971 et est commercialisée sous la marque « Mediator® » à partir de 1976[3].

Durant ses années de commercialisation, l'autorisation de mise sur le marché de cette molécule varie[4]. Autorisée en 1974 pour le traitement des « troubles du métabolisme, troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes », « troubles du métabolisme des lipides » et « troubles du métabolisme des glucides », la molécule est dotée de l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » au moment de son retrait en 2009. Cette variation s'accompagne d'une adaptation de la promotion de la molécule auprès des prescripteurs, qu'ils soient médecins généralistes ou spécialistes.

Son positionnement sur le marché au moment de sa commercialisation est celui d'un traitement agissant sur l'ensemble du métabolisme, ce qui le distancie de sa parenté avec les anorexigènes fenfluraminiques. La construction de cette identité de marque du Mediator® – loin des amphétamines – relève de la stratégie en matière de marketing des Laboratoires Servier. Ce choix de l'entreprise pharmaceutique peut s'expliquer par la volonté de ne pas se faire d'autoconcurrence, dans la mesure où les Laboratoires Servier commercialisaient déjà un anorexigène, le Pondéral®.

À la fin des années 1990, l'amphétamine et ses dérivés sont retirés du marché français à la suite de la détection de leur toxicité cardio-pulmonaire. Les premières observations relatives à la iatrogénie des fenfluramines sont publiées en 1981. Les effets observés concernent le lien entre la fenfluramine et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Cette pathologie, et son lien avec l'usage des anorexigènes sont documentés depuis la fin des années 1960, lorsque le Menocil® (aminorex) est retiré des marchés suisse, allemand et autrichien à la suite d'observations d'HTAP chez des patientes traitées avec cette molécule[5].

---

[3] Pour plus de détails sur les dénominations de la molécule voir encadré 1.2.

[4] Pour plus de détails sur les indications de la molécule de 1976 à 2009 voir encadré 2.1.

[5] W. STÜHLINGER, G. RABERGER et O. KRAUPP, « [Effect of Aminorex (Menocil) on pulmonary hemodynamics] », *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Fur Pharmakologie*, 1969, vol. 264, n° 3, p. 314-315 ; Heinz LÜLLMANN et Klaus-Ulrich SEILER,

À la suite de celles-ci, les Laboratoires Servier mettent en place une étude internationale sur l'HTAP en 1991[6]. Les conclusions de cette étude révèlent que l'usage d'anorexigènes, et en particulier l'usage de fenfluramines, augmente le risque de développer une HTAP. Les résultats préliminaires de cette étude sont connus dès 1995 et conduisent l'Agence du Médicament à restreindre les conditions d'utilisation des amphétamines (dont les fenfluramines) puis à suspendre leur autorisation de mise sur le marché en 1997 et à les interdire en 1999. Parallèlement, les effets des fenfluramines sur les valves du cœur sont identifiés aux États-Unis dans le cadre du scandale du « fen-phen »[7]. Ainsi, le Pondéral® (fenfluramine) et l'Isoméride® (dexfenfluramine, isomère actif de la fenfluramine) sont retirés du marché français.

Le benfluorex, lui, est interdit dans les préparations magistrales en 1995, mais reste commercialisé sous forme de comprimé. Il fait l'objet d'une enquête au Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon consacrée à « l'ensemble des effets indésirables [...] à la suite d'interrogations sur [ses] potentialités anorexigènes et de la possibilité de l'utiliser dans les préparations magistrales à la place des anorexigènes interdits »[8].

En 1999, un premier signalement de pharmacovigilance, concernant les valvulopathies sous Mediator®, est effectué par un cardiologue français, mais reste sans suite. Des « cas » de valvulopathies imputables au benfluorex sont également identifiés en Espagne et en Italie durant la première moitié des années 2000 et mènent à l'arrêt de commercialisation du

---

« Epidemic of Pulmonary Hypertension », *The Lancet*, 1971, vol. 298, n° 7732, p. 1041 ; Edward BYRNE-QUINN et Robert F. GROVER, « Aminorex (Menocil) and amphetamine: acute and chronic effects on pulmonary and systemic haemodynamics in the calf », *Thorax*, 1972, vol. 27, n° 1, p. 127-131 ; O. BASS et H. P. GURTNER, « [Evolution of primary vascular pulmonary hypertension following ingestion of aminorex fumarate (Menocil). Preliminary communication] », *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1973, vol. 103, n° 50, p. 1794. Voir la thèse de Nils KESSEL, « Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft? Geschichte des Arzneimittelgebrauchs in Westdeutschland, 1950-1980 » Thèse de doctorat, Université de Fribourg-en-Brisgau, 2015.

[6] Il s'agit de l'International primary pulmonary hypertension study.

[7] Heidi M. CONNOLLY, Jack L. CRARY, Michael D. MCGOON, Donald D. HENSRUD, Brooks S. EDWARDS, William D. EDWARDS et Hartzell V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 581–588 ; Alicia MUNDY, *Dispensing with the Truth: The Victims, the Drug Companies, and the Dramatic Story Behind the Battle Over Fen-Phen*, St. Martin's Press, 2001.

[8] Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, Paris, IGAS, 2011, p. 61.

Mediator® par Servier dans ces pays, sans répercussion en France. Un cas est également publié en France en 2006[9].

À partir de février 2007, le Dr Irène Frachon, pneumologue au Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Brest, effectue plusieurs constats de patients faisant usage de Mediator® et ayant une HTAP. Avec une équipe du CHU, elle s'associe à des médecins de l'hôpital Antoine Béclère de Clamart. Ces derniers étudient cinq cas d'HTAP et un cas particulier de valvulopathie (lésion des valves du cœur) sous benfluorex. À la suite de quoi d'autres cas sont identifiés.

Deux études rétrospectives sont présentées par cette équipe à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'une en juillet 2009, la seconde en septembre 2009. Une troisième étude conduite par la Cnamts est réalisée sur la base des données de la caisse d'assurance maladie[10]. L'étude montre que le risque d'hospitalisation est trois fois plus élevé et que le risque de chirurgie de remplacement valvulaire est quatre fois plus élevé chez les patients exposés au benfluorex. Parallèlement, les Laboratoires Servier présentent les résultats préliminaires d'une étude comparative prospective en cours, l'étude REGULATE[11] dans laquelle des « anomalies fonctionnelles [sont] apparues sous benfluorex », mais, selon l'étude, « n'ont pas de traduction clinique »[12].

Ces études incitent l'Afssaps à suspendre l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® en novembre 2009 à la suite d'un rapport bénéfice / risque jugé insuffisant par l'agence de régulation du médicament. En effet, le courrier de l'Afssaps, destiné aux professionnels de santé, indique que :

> « L'Afssaps suspend l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex. Cette décision fait suite à l'évaluation récente de nouvelles données qui mettent en perspective l'efficacité modeste de ces

[9] P. NOIZE, M. SAUER, P. BRUNEVAL, M. MOREAU, A. PATHAK, H. BAGHERI et J.-L. MONTASTRUC, « Valvular heart disease in a patient taking benfluorex », *Fundamental & clinical pharmacology*, 2006, vol. 20, n° 6, p. 577-578.

[10] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 94.

[11] Étude multicentrique en double aveugle comparant l'efficacité et la sécurité de deux traitements (benfluorex et pioglitazone) pendant une année chez 840 diabétiques.

[12] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 92.

> médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 et confirment le risque d'atteinte des valves cardiaques »[13].

Au moment du retrait, après trente-trois ans de commercialisation, 145 millions de boîtes de Mediator® ont été vendues, dont environ 300 000 boîtes par an dans les années 2000. Plus de 5 millions de personnes en ont consommé en France et ce médicament a rapporté 30 millions d'euros par an au laboratoire.

I. Affaire médico-scientifique, politique et médiatique : les regards existants concernant le Mediator® et son retrait

Le récit de ce retrait, ainsi rapporté de manière linéaire, est le résultat du croisement de nombreuses analyses postérieures au retrait du Mediator® du marché français. Nous allons revenir désormais sur les conditions de possibilité d'un tel discours et les pistes de réflexion mentionnées expliquant le maintien sur le marché de ce médicament pendant plusieurs décennies.

Un premier constat réside dans le fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de travaux issus des sciences sociales sur le Mediator® ou son retrait. Ce discours justificatif repose donc sur des productions de trois ordres : la transcription du discours médical dans l'arène médiatique rendant compte du processus d'alerte et de l'estimation de l'ampleur du problème ; la saisie du problème par les responsables politiques visant à identifier les failles du système de régulation ; et enfin un retour vers le domaine médical où de jeunes praticiens prennent le Mediator® ou son retrait et ses conséquences pour objet dans le cadre de leur thèse d'exercice.

[13] AFSSAPS, *Suspension de mise sur le marché de Médiator® - Lettre aux prescripteurs*, https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques, consulté le 7 octobre 2018.

A. De l'arène médicale à l'arène médiatique

Si des études, publiées[14] par la suite, ont permis le retrait du Mediator®, ce qui se révèle déterminant dans l'amorce de la médiatisation du retrait ce sont moins les données scientifiques que la publication de l'ouvrage d'Irène Frachon, *Mediator® 150mg. Combien de morts ?* en juin 2010[15]. En effet, ce n'est pas le retrait en lui-même qui est médiatisé : la configuration médiatique s'amorce l'année qui suit par la mise en public du fait que les victimes de la molécule sont laissées-pour-compte et sans information.

De manière concomitante à cette publication, une jeune étudiante, Flore Michelet, soutient sa thèse de pharmacie intitulée *Utilisation de nouveaux outils de pharmacovigilance : à propos du retrait du Mediator® (benfluorex)*[16] le 25 juin 2010. Elle y expose le fonctionnement du système de pharmacovigilance français et les méthodologies qui sont utilisées en pharmacovigilance (études de cohortes, études cas témoins). Le cas du Mediator® est présenté de manière chronologique, en retraçant les événements ayant conduit à son retrait. La pharmacologie de la molécule et son lien avec les fenfluramines sont également décrits. Cette thèse propose une première estimation du nombre de décès imputable au Mediator® qui se situerait entre 500 et 1 000 morts[17]. Cette estimation est reprise par le député Gérard Bapt dans un article publié sur *LeMonde.fr* en août 2010[18].

---

[14] Irène FRACHON, Yves ETIENNE, Yannick JOBIC, Grégoire Le GAL, Marc HUMBERT et Christophe LEROYER, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study », *PLOS ONE*, 2010, vol. 5, n° 4, p. e10128 ; Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN et Michel PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, Paris, CNAMTS, 2010 ; Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN, Jean-Paul FAGOT, Anke NEUMANN, Dominique SIMON, Philippe RICORDEAU, Jean-Louis MONTASTRUC et Hubert ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus », *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2010, vol. 19, n° 12, p. 1256-1262.

[15] Irène FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, Brest, Éditions dialogues.fr, 2010.

[16] Flore MICHELET, « Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Médiator® (benfluorex) » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Rennes, Rennes, 2010.

[17] *Ibid.*, p. 106.

[18] Gérard BAPT, *Mediator : Combien de morts ?*, http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-de-morts_1402014_3232.html, consulté le 17 mars 2012.

En réponse à cet article, l'Afssaps saisit la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnamts) afin de produire une étude officielle[19]. Cette publication amène le ministre de la Santé de l'époque, Xavier Bertrand, à saisir l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) le 29 novembre 2010.

À la suite du retrait du Mediator® et de la constitution du scandale qui en a résulté, de nombreux ouvrages critiques font également leur apparition. Le discours critique vis-à-vis du médicament n'est pas un phénomène nouveau, comme en attestent des ouvrages et revues qui font leur apparition à partir des années 1970[20]. Néanmoins, on constate un nombre important de publications d'ouvrages critiques à l'issue du retrait du Mediator®[21] ainsi que des publications sur d'autres médicaments qui obtiennent une visibilité et constituent un segment de marché éditorial[22]. Ces publications s'accompagnent de réponses de l'industrie pharmaceutique, par le président du syndicat professionnel[23], mues par une démarche de réhabilitation de la confiance

---

[19] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.* ; A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN, J.-P. FAGOT, A. NEUMANN, D. SIMON, P. RICORDEAU, J.-L. MONTASTRUC et H. ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease », *op. cit.*

[20] Henri PRADAL, *Nouveau guide des médicaments*, Paris, Éditions du Seuil, 1980 ; Jean Pierre LAZIO, *La mafia du médicament*, Paris, Éditions sociales, 1977.

[21] Michel Jean CUNY, *Une santé aux mains du grand capital ? L'alerte du Médiator*, Peaugres, Paroles vives, 2011 ; Corinne LALO et Patrick SOLAL, *Le livre noir du médicament*, Paris, Plon, 2011 ; Thomas Stephen SZASZ, *Pharmacratie, médecine et politique, l'État thérapeutique*, trad. fr. Nathalie OHANA, Paris, Éd. les 3 Génies, 2010 ; Nicole DELEPINE, *La face cachée des médicaments*, Paris, Michalon éd., 2011 ; P. EVEN et Bernard DEBRE, *Guide des 4 000 médicaments, utiles, inutiles ou dangereux, au service des malades et de praticiens*, Paris, Cherche midi, 2012 ; Mikkel BORCH-JACOBSEN (dir.), *Big pharma : une industrie toute-puissante qui joue avec notre santé*, Paris, Les Arènes, 2013 ; My-Kim YANG-PAYA et Sonia KANOUN, *Médicaments: la grande intox*, Paris, Stock, 2013 ; Bernard DALBERGUE et Anne-Laure BARRET, *Omerta dans les labos pharmaceutiques*, Paris, Flammarion, 2014 ; Danielle MONTEL, Daniel VERGNAUD, Danielle SANCHEZ et Thierry NODIN, *Sanofi : big pharma. L'urgence de la maîtrise sociale*, Paris, Syllepse, 2014 ; John VIRAPEN, *Médicaments effets secondaires la mort*, Paris, Le Cherche midi, 2014 ; Michèle RIVASI, Serge RADER et Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY, *Le racket des laboratoires pharmaceutiques et comment en sortir*, Paris, Les Petits Matins, 2015 ; Jean-Christophe BRISARD et Antoine BEGUIN, *Effets secondaires : le scandale français*, Paris, First Editions, 2016 ; Clotilde CADU, *Effets indésirables : victimes des médicaments*, Paris, Hugo Doc, 2016 ; Dominique-Michel COURTOIS et Philippe COURTOIS, *Le Livre noir de la médecine : Patient aujourd'hui, victime demain*, Paris, Albin Michel, 2016.

[22] Renaud de BEAUREPAIRE et Claude SERVAN-SCHREIBER, *Vérités et mensonges sur le baclofène : la guérison de l'alcoolisme. Entretiens avec Claude Servan-Schreiber*, Paris, Le livre de poche, 2014 ; Marine MARTIN, *Dépakine, le scandale : je ne pouvais pas me taire*, Paris, Robert Laffont, 2017.

[23] Christian LAJOUX, *Médicament, l'état d'urgence : industriels, patients, médecins, médias et politiques... Pourquoi il faut maintenant sortir du grand malentendu*, Paris, Le Cherche midi, 2012.

des usagers envers le médicament. Ceci n'est néanmoins ni un phénomène strictement français[24], ni nouveau[25], mais généralement corrélé à l'actualité.

S'expriment également des discours plus spécifiques comme celui de Jean Bardet député UMP au moment de la rédaction de l'ouvrage et cardiologue : sa double casquette l'a poussé à publier un ouvrage particulièrement critique autour du retrait du Mediator®, contestant vigoureusement l'évaluation du nombre de morts avancé par l'Afssaps[26].

B. Identification des responsabilités par les institutions

Les analyses produites à la suite du retrait du Mediator® (benfluorex) proposent essentiellement une lecture politique et régulatoire de l'histoire du Mediator®.

Une approche de plus longue durée concernant ce médicament a été d'abord réalisée par les membres missionnés de l'IGAS, permettant d'inscrire le Mediator® dans sa famille chimique des amphétamines sans réellement chercher les motivations d'un industriel quant à sa stratégie de développement, d'orientation de la recherche et surtout de marketing – celle-ci niant la parenté amphétaminique de la molécule. Le travail de l'IGAS[27] est à l'origine d'une étude

---

[24] Marcia ANGELL, *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*, New York, Random House Trade, 2005 ; Jörg BLECH, *Les inventeurs de maladies : manœuvres et manipulations de l'industrie pharmaceutique*, Paris, Actes Sud, 2008 ; Ben GOLDACRE, *Bad pharma : how drug companies mislead doctors and harm patients*, Londres, Fourth Estate, 2012 ; Herbert G KINNELL, *The great diet pill conspiracy*, Twickenham, Athena Press, 2010.

[25] Philippe EVEN et Bernard DEBRE, *Avertissement aux malades, aux médecins et aux élus : ombres et lumières sur la médecine*, Paris, Le Cherche midi, 2002 ; Stéphane HOREL, *Les médicamenteurs*, Paris, Éd. du Moment, 2010 ; Roger LENGLET, *Lobbying et santé, ou, Comment certains industriels font pression contre l'intérêt général*, Paris, Mutualité française, 2009.

[26] Jean BARDET, *L'affaire Mediator un devoir de vérité*, Paris, Questions d'actu, 2014 ; Jean BARDET, *Médiator : après le scandale, l'heure des vérités*, https://www.huffingtonpost.fr/jean-bardet/mediator-apres-le-scandale-lheure-des-verites_b_6354516.html, consulté le 22 octobre 2018. : « Ce sont ces qualités de médecin, cardiologue, qui m'avaient valu d'intégrer la mission parlementaire sur le Mediator. Je ne connaissais rien du dossier mais, d'entrée, j'avais été frappé par l'interdit qui pesait sur le débat, l'impossibilité de traiter les questions froidement, de faire ce travail qui est normalement l'un de ceux de la représentation nationale. Les choses étaient biaisées, et mon malaise n'a fait qu'augmenter au fur et à mesure des débats. Je questionnais ; on me coupait ; je demandais des chiffres, des données ; on me les refusait. MM. Bapt, le président, mes confrères, à double titre, Debré et Even, d'autres intervenants, multipliaient les interventions indigentes voire ineptes ; ils étaient écoutés, cités, repris. »

[27] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.* ; Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : Tome annexe*, Paris, IGAS, 2011.

détaillée de la chronologie des événements ayant permis la mise, et surtout le maintien, sur le marché de cette molécule. L'IGAS tente ainsi de « mettre en lumière la succession des événements et des choix portant sur ce médicament afin de comprendre les mécanismes de prises de décision »[28]. Le rôle et la mission de l'IGAS consistent exclusivement à enquêter sur et à analyser le fonctionnement d'une administration publique.

Un second rapport de l'IGAS est publié par la suite. Il est consacré à la réforme de la pharmacovigilance française[29].

Une volonté plus politique d'identification des défaillances du système de régulation des médicaments, dans l'objectif d'une réforme, trouve sa traduction dans la démarche du Sénat[30] et de l'Assemblée nationale[31] qui produisent à leur tour des rapports d'enquête en 2011.

Les constats opérés sur l'affaire ainsi que la situation politique du moment conduisent à une volonté de rupture forte entre un avant- et un après-Mediator®. Celle-ci passe par la mise en place d'une nouvelle législation du médicament, mission confiée par le président de la République, Nicolas Sarkozy, et Xavier Bertrand aux professeurs Bernard Debré et Philippe Even[32] et surtout par la tenue des Assises du médicament[33] du 17 février au 31 mai 2011. Ces assises sont organisées par Xavier Bertrand, ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé et Nora Berra, secrétaire d'État chargée de la Santé à la suite de la remise du rapport de l'IGAS relatif au Mediator®.

---

[28] LA DOCUMENTATION FRANÇAISE, *Enquête sur le Mediator ®*, http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000028/index.shtml, consulté le 21 octobre 2018.

[29] Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*, Paris, IGAS, 2011.

[30] Marie-Thérèse HERMANGE et François AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments*, Paris, Sénat, 2011 ; Marie-Thérèse HERMANGE et François AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments : auditions*, Paris, Sénat, 2011.

[31] Jean-Pierre DOOR, *Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du Règlement par la Commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission sur le Médiator et la pharmacovigilance*, Paris, Assemblée nationale, 2011.

[32] Bernard DEBRE et Philippe EVEN, *Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments*, Paris, 2011 ; Philippe EVEN et Bernard DEBRE, *Les leçons du Mediator L'intégralité du rapport sur les médicaments*, Paris, Le Cherche midi, 2011. Le rapport est par la suite publié aux éditions du Cherche Midi.

[33] Edouard COUTY et Thomas LESUEUR, *Rapport de synthèse des assises du médicament*, Paris, 2011.

Structurées en six groupes de travail[34], ces assises regroupent plus de 350 personnes issues de divers milieux relatifs à la santé (entre autres : membres du gouvernement, de l'Afssaps, de la Haute autorité de santé (HAS), du Conseil national de l'ordre des médecins et des pharmaciens, représentants de sociétés savantes, membres de la Cnamts et des assurances, de laboratoires pharmaceutiques, de syndicats, du milieu hospitalier, de revues médicales indépendantes ou financées par l'industrie pharmaceutique, usagers). Le but est de mettre en place un système fondé sur une meilleure coopération des différents acteurs de la santé, issus de la société civile, de l'industrie ou des institutions pour « consolider le système de sécurité sanitaire et restaurer la confiance altérée des Français »[35].

Ces assises permettent, en théorie, aux différents acteurs d'exposer leur point de vue et de proposer des axes de réforme de la loi concernant la régulation et l'encadrement du médicament[36], mais elles ne sont pas sans susciter des critiques et le départ anticipé de quelques participants.

Parallèlement, la loi de finances rectificative du 29 juillet 2011 crée un dispositif d'indemnisation des victimes du Mediator®, qui est mis en place sous l'égide de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam).

C. Sujet inspirant pour les étudiants en santé concernant l'étude de l'impact de l'affaire du Mediator® et des enseignements à en tirer.

Parallèlement à ces analyses politiques et régulatoires émerge un certain nombre de réflexions dans le domaine pharmaceutique et médical. De nombreux étudiants en médecine ou pharmacie ont choisi comme objet de recherche le Mediator®, son retrait et les conséquences

---

[34] Les six groupes sont : « faire évoluer l'autorisation de mise sur le marché », « renforcer le système de surveillance du médicament », « encadrer les prescriptions « hors AMM [Autorisation de mise sur le marché] » », « développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé et du grand public », « optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé » et « renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux ».

[35] E. COUTY et T. LESUEUR, *Rapport de synthèse des assises du médicament, op. cit.*, p. 7.

[36] Il ne s'agit pas ici de décrire en détail les Assises du médicament, mais simplement de dresser un panorama des discours produits à la suite du retrait du Mediator®. Le déroulement de ces Assises et les critiques qui y sont associées n'y sont donc pas abordées. Sur la nouvelle loi en question voir : « LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ».

de celui-ci, pour leur thèse d'exercice. Certaines thèses s'intéressent au traitement médiatique de l'affaire comme celles de Catherine Wilt[37] ou Pauline Michel[38]. D'autres se penchent sur les conséquences du scandale pour la pratique des professionnels de santé : elles s'intéressent à la pharmacovigilance et à la législation (Alix Dehesdin[39], Caroline Duhautoy-Orazi[40], Pauline Laporte Fauret[41], Antoine Delamare[42], Fella Daoudi[43]) ou à l'exercice de la médecine générale (Guillaume Brackman[44], Jennifer Cobert[45], Clément Perrault[46]). Mais la réglementation (Marine Vadon[47]), ou l'attitude vis-à-vis du médicament (Carlyne Polge[48], Mathilde Ryckaert[49]) font

---

[37] Catherine WILT, « Mediator® : un médicament au cœur de l'actualité » Thèse d'exercice - médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2012.

[38] Pauline MICHEL, « Le rôle des journalistes de la presse écrite dans l'éclosion de l'histoire du Mediator® » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, 2012.

[39] Alix DEHESDIN, « Du Stalinon au Mediator : l'impact des crises sanitaires sur l'évolution de la législation pharmaceutique et des pratiques industrielles » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Paris, 2013.

[40] Caroline DUHAUTOY, « Mediator® : hypertension artérielle pulmonaire et impact sur la pharmacovigilance » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, Montpellier, 2013.

[41] Pauline LAPORTE-FAURET, « Organisation de la pharmacovigilance : conséquences de la directive européenne 2010/84/UE et de l'affaire française du benfluorex » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Bordeaux II, Bordeaux, 2013.

[42] Antoine DELAMARE, « Vers un système de pharmacovigilance plus efficace : les enseignements de l'affaire Médiator® » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2014.

[43] Fella DAOUDI, « Pharmacoviligance et médicaments sous surveillance renforcée. Les suites de l'affaire Mediator® et étude du ressenti des médecins de deux établissements de santé » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Paris, 2011.

[44] Guillaume BRACKMAN, « Le Médiator : qu'en pensent les prescripteurs ? Enquête d'opinion auprès des médecins généralistes, cardiologues et endocrinologues de Midi-Pyrénées, suite à l'annonce de l'Afssaps faisant état de 500 décès imputables au Mediator (parue le 16 novembre 2010) : étude des opinions exprimées dans la presse et sur les forums de santé internet » Thèse d'exercice - médecine, Université Paul Sabatier. Faculté des sciences médicales Rangueil, Toulouse, 2011.

[45] Jennifer COBERT, « Impact de "l'affaire Mediator®" sur le patient et sa relation au médicament en médecine générale » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2013.

[46] Clément PERRAULT, « Vécu de "l'affaire Mediator®" par le médecin généraliste et conséquences sur sa pratique de prescription et sur sa relation au système de pharmacovigilance étude qualitative auprès de médecins généralistes picards » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2015.

[47] Marine VADON, « Évolution de la réglementation pharmaceutique à travers les crises sanitaires médicamenteuses » Thèse d'exercice - pharmacie, Université d'Aix-Marseille II. Faculté de pharmacie, Aix- Marseille, 2014.

[48] Carlyne POLGE, « Médicaments détournés dans la prise en charge du surpoids de l'obésité : vers de nouveaux scandales ? » Thèse d'exercice - pharmacie, Aix-Marseille Université. Faculté de Pharmacie, Aix- Marseille, 2013.

[49] Mathilde RYCKAERT, « Défiance envers le médicament : le rôle du pharmacien d'officine » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Lille 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Lille, 2017.

aussi partie des interrogations des jeunes professionnels du secteur de la santé. Pour d'autres, cela amène à réflexion plus large sur le médicament (Lucie Fabing[50], Franca Donatella[51], Jérémy Côme[52]).

D. Bilan des pistes explorées à la suite du retrait du Mediator®

On observe que les principaux questionnements analytiques ont été produits hors des sciences sociales. Ils amènent d'abord à une apparente prise de conscience du risque associé au médicament au sein de la société, de la sphère médicale et de sphère politique. Si ce phénomène n'est pas nouveau, car liée au contexte post scandale sanitaire où la réforme de la loi apparaît comme une méthode permettant de prévenir d'autres scandales sanitaires[53], il est néanmoins la source d'une visibilité dans les médias, ainsi que d'un questionnement des futurs professionnels de santé, cherchant les « leçons à en tirer ».

L'analyse politique qui vient ensuite, visant à identifier les défaillances du système de régulation, exerce une fonction analogue dans le renforcement de la législation et le cadrage de la régulation afin de prévenir d'autres scandales sanitaires. Au centre de la réforme se trouve ce qui a été lu et analysé comme un conflit d'intérêts indu et caché entre les Laboratoires Servier et des responsables de l'agence française du médicament. Les réponses affichées et engagées relèvent dans ce domaine de la promotion d'une transparence accrue et de l'obligation de la déclaration de liens[54].

---

[50] Lucile FABING, « Les amphétamines grandeur et décadence d'une classe » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2011.

[51] Franca DONATELLA, « Analyse critique de l'itinéraire suivi par le médicament demain d'autres affaires Mediator® ? » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2014.

[52] Jérémy COME, « Les médicaments retirés du marché depuis 2008, au cours du traitement du diabète de type 2 » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Clermont I, Clermont-Ferrand, 2012.

[53] C'est le cas par exemple en France à la suite de l'affaire du Stalinon ou bien à une échelle plus internationale le cas de la Thalidomide.

[54] Ceci se traduit par la mise en place de déclarations publiques d'intérêts pour les membres des agences et les experts, notamment à l'ANSM, ainsi que la constitution d'une base de données des liens d'intérêts que les professionnels de santé et les industriels du médicament entretiennent : *Base de données publique Transparence Santé*, https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main;jsessionid=0A7A71E32ADD128C255AE4CA8F322FB4?execution=e1s1, consulté le 25 octobre 2018.

Une autre perspective, toujours en cours, est l'analyse des responsabilités légales menée par le système judiciaire. Plusieurs procédures ont été engagées par les personnes s'estimant victimes du Mediator® ainsi que par la Cnamts et différentes mutuelles, dans l'objectif d'obtenir réparation et reconnaissance des préjudices. La procédure pénale, débutée en 2011 est toujours en cours et un procès pénal se tiendra peut-être en 2019.

Le constat central qui émerge de la somme impressionnante de travaux et d'analyses que le scandale du Mediator® a engendrés, constituant une source d'information importante dans le cadre de cette thèse, est – en revenant à notre citation de préambule de Madame L, « Je me suis sentie rejetée et non écoutée » – que l'on dispose de très peu d'analyses des dimensions systémiques de la trajectoire du Mediator® (que ce soit du point de vue des stratégies industrielles, des pratiques de prescription ou de la régulation). Cette thèse ne vise pas à répondre à l'ensemble de ces questions, mais les aborde « de biais » en partant des trajectoires des personnes qui ont utilisé le Mediator®, c'est-à-dire ces patients cibles d'actions médicales et commerciales, devenus consommateurs et victimes. La conception et le cheminement de ce travail de thèse entendent répondre à ce manque.

La thèse n'entend par là ni se substituer aux différents travaux et conclusions mentionnés ci-dessus, ni à relativiser les responsabilités engagées par les acteurs du scandale. Tout simplement, elle ne couvre ni les mêmes champs interprétatifs ni les mêmes questionnements. En revanche, elle apporte un point de vue complémentaire et essentiel à ce qui est resté peu ou pas questionné jusqu'ici. Notre démarche cherche à se distancier d'une analyse qui repose uniquement sur une lecture du scandale en termes de conflits d'intérêts, de défaillances d'un système de régulation ou de responsabilité de différents acteurs. Incidemment, nous proposons d'apporter de nouveaux éléments de compréhension de la détection tardive des effets indésirables du Mediator®, à partir d'une perspective inexplorée reposant sur les conditions de possibilité de la reconnaissance de ces effets par les cardiologues.

II. Objet de recherche multiple à la croisée de travaux de sciences sociales

Cette étude s'inscrit dans la continuité des travaux menés sur les scandales sanitaires qui se succèdent depuis plus de cinquante ans, à l'origine de réformes du système de régulation, et qui ont ainsi ponctué l'histoire du médicament.

A. Autour du médicament : régulation, prescription, usages, risques

L'objet médicament a déjà été traité dans le champ de l'histoire de la médecine et de la pharmacie[55], mais également du côté de la sociologie, de la science politique et de l'anthropologie. Sous différents aspects tels que la recherche, la fabrication, la régulation, la promotion, la prescription ou encore la consommation. Ces travaux apportent un cadrage nécessaire à l'élaboration de cette thèse.

Le laboratoire pharmaceutique[56] apparaît comme un lieu incontournable pour questionner le médicament, la synthèse d'un médicament résultant de pratiques de recherches faisant suite à l'élaboration de standards[57] afin d'acquérir une légitimité scientifique. Cette recherche standardisée, qui constitue un investissement conséquent pour un laboratoire, s'accompagne également de la nécessité de mener des essais cliniques pour prouver l'efficacité du produit synthétisé[58]. Le médicament en lui-même représente un intérêt spécifique, permettant ainsi de

---

[55] Christian BONAH et Anne RASMUSSEN, *Histoire et médicament aux XIXe et XXe siècles*, Paris, Éditions Glyphe, 2005 ; Jean-Paul GAUDILLIERE, *Inventer la biomédecine: la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, 1945-1965*, Paris, La Découverte, 2002 ; Jean-Paul GAUDILLIERE, *La médecine et les sciences XIXe-XXe siècles*, Paris, La Découverte, 2006 ; Jeremy A GREENE, Flurin CONDRAU et Elizabeth Siegel WATKINS (dir.), *Therapeutic revolutions: pharmaceuticals and social change in the Twentieth century*, Chicago, University of Chicago Press, 2017.

[56] Sophie CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique : la pharmacie française entre l'État et la société au XXe siècle*, Paris, Institut Synthélabo, 1999 ; Philippe URFALINO, *Le grand méchant loup pharmaceutique : angoisse ou vigilance ?*, Paris, Textuel, 2005 ; Philippe PIGNARRE, *Le Grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte, 2004 ; Pierre FOURNIER, Cédric LOMBA et Séverin MULLER (dir.), *Les travailleurs du médicament: l'industrie pharmaceutique sous observation*, Toulouse, Erès, 2014.

[57] Stefan TIMMERMANS et Marc BERG, *The Gold standard: the challenge of evidence-based medicine and standardization in health care*, Philadelphia, Pa, Temple University Press, 2003 ; Christian BONAH, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN et Jonathan SIMON (dir.), *Harmonizing drugs: standards in 20th-century pharmaceutical history*, Paris, Ed. Glyphe, 2009.

[58] Harry MARKS, *La médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques : 1900-1990*, trad. fr. Françoise BOUILLOT, Le Plessis-Robinson, Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1999 ; Harry MARKS, « Confiance

suivre[59] son parcours dans différentes arènes. Ces éléments nous permettent d'inscrire les recherches et méthodes des Laboratoires Servier dans un contexte plus général.

La circulation du médicament amène également à considérer sa régulation[60] ainsi que l'expertise qui s'opère au sein des institutions. Cette expertise doit faire prendre en compte la considération des mécanismes à l'œuvre dans les institutions et des rapports de forces entre les acteurs ; elle nécessite de considérer le choix des experts[61] et la question des conflits d'intérêts qui peuvent intervenir dans la prise de décision[62]. Ceci est particulièrement prégnant dans l'histoire du Mediator® au regard des rapports décrits précédemment, dans la mesure où les liens entre les Laboratoires Servier et l'agence chargée de la régulation du médicament ont été pointés du doigt dans ces rapports.

---

et méfiance dans le marché : les statistiques et la recherche clinique (1945-1960) », *Sciences sociales et santé*, 2000, vol. 18, n° 4, p. 9-27.

[59] Quentin RAVELLI, *La stratégie de la bactérie : une enquête au cœur de l'industrie pharmaceutique*, Paris, Éditions du Seuil, 2015.

[60] Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013 ; John ABRAHAM, *Science, politics and the pharmaceutical industry: controversy and bias in drug regulation*, Londres, UCL Press, 1995 ; John ABRAHAM, « Regulating the cancer-inducing potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Some lessons from the 1970s and 1980s », *Social Science & Medicine*, 1998, vol. 46, n° 1, p. 39-51 ; John ABRAHAM, « Transnational industrial power, the medical profession and the regulatory State: adverse drug reactions and the crisis over the safety of Halcion in the Netherlands and the UK », *Social Science & Medicine*, 2002, vol. 55, n° 9, p. 1671-1690 ; Arthur A. DAEMMRICH, *Pharmacopolitics: Drug Regulation in the United States and Germany*, Chapel Hill, The University of North Carolina Press, 2004 ; Daniel P. CARPENTER, *Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*, Princeton, Princeton University Press, 2010 ; Daniel P. CARPENTER et David A. MOSS (dir.), *Preventing regulatory capture: special interest influence and how to limit it*, Cambridge, Cambridge University Press, 2014 ; Boris HAURAY, *L'Europe du médicament : politique, expertise, intérêts privés*, Paris, Presses de la Fondation nationale des sciences politiques, 2006 ; Boris HAURAY, « Les laboratoires pharmaceutiques et la construction d'une régulation européenne des médicaments », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 233-256.

[61] D. P. CARPENTER et D. A. MOSS (dir.), *Preventing regulatory capture, op. cit.*

[62] Marc A RODWIN et Martin HIRSCH, *Les conflits d'intérêts en médecine quel avenir pour la santé ? France, États-Unis, Japon*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2014.

Les techniques de promotion, par le marketing scientifique[63] et la visite médicale des commerciaux de l'industrie auprès des prescripteurs[64], ainsi que leur incidence sur la prescription, sont une autre piste explorée depuis plusieurs années. Cela permet de considérer les stratégies des laboratoires Sevier pour promouvoir le Mediator® auprès des prescripteurs et de l'imposer comme un traitement de choix dans les troubles métaboliques.

Le médicament ne peut être abordé sans qu'il soit mis en lien avec la maladie qu'il est amené à prévenir ou à soigner. Parfois, le médicament participe de la construction d'une pathologie[65]. Ces apports mettent à notre disposition des cadres interprétatifs concernant le développement de la molécule du benfluorex dans l'objectif de traiter les troubles du métabolisme.

Les attitudes et les pratiques de santé des usagers de médicaments ont été étudiées[66], de même que la consommation des médicaments[67] et plus généralement les liens entre médicaments et société[68]. Cela permet d'aborder la question de l'usage du médicament et nous invite à compléter ces perspectives dans notre travail.

---

[63] Jean-Paul GAUDILLIÈRE, « From Propaganda to scientific marketing: Schering, cortisone, and the construction of drug markets », *History and Technology*, 2013, vol. 29, n° 2, p. 188-209 ; Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Ulrike THOMS, *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*, Routledge, 2015 ; Nils KESSEL, « 'Doriden von Ciba': sleeping pills, pharmaceutical marketing, and Thalidomide, 1955–1963 », *History and Technology*, 2013, vol. 29, n° 2, p. 153-168.

[64] Jérôme GREFFION, « Faire passer la pilule : visiteurs médicaux et entreprises pharmaceutiques face aux médecins. Une relation socio-économique sous tensions privées et publiques (1905-2014) » Thèse de doctorat, EHESS, Paris, 2014.

[65] Robert Alan ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, trad. fr. Françoise BOUILLOT, Paris, Synthélabo, 1999 ; Jeremy A. GREENE, *Prescribing by Numbers – Drugs and the Definition of Disease*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2007 ; Jeremy A GREENE et Elizabeth Siegel WATKINS, *Prescribed: writing, filling, using, and abusing the prescription in modern America*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2012 ; Lucie GERBER, « Le laboratoire des esprits animaux : expérimentation animale, production de savoirs et innovation thérapeutique dans les domaines de la dépression et de la maladie d'Alzheimer (1950-2010) » Thèse de doctorat, EHESS, Paris, 2016.

[66] Sylvie FAINZANG, « Les réticences vis-à-vis des médicaments », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 193-209 ; Sylvie FAINZANG, *Médicaments et société : le patient, le médecin et l'ordonnance*, Paris, PUF, 2017 ; Sylvie FAINZANG, *L'automédication ou les mirages de l'autonomie*, Paris, PUF, 2012 ; Madeleine AKRICH, « Le médicament comme objet technique », *Revue internationale de Psychopathologie*, 1995, n° 21, p. 135-158.

[67] N. KESSEL, *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft?*, *op. cit.* ; Nils KESSEL, « Les risques médicamenteux entre effets secondaires et consommation pharmaceutiques. Modèles transnationaux et appropriations nationales, 1961-1985 », *in* Soraya BOUDIA et Emmanuel HENRY (dir.), *La mondialisation des risques. Une histoire politique et transnationale des risques sanitaires et environnementaux.*, Rennes, Presses Universitaires de Rennes, p. 123-136.

[68] Johanne COLLIN, Marcelo OTERO et Laurence MONNAIS-ROUSSELOT (dir.), *Le médicament au cœur de la socialité contemporaine : regards croisés sur un objet complexe*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2006 ; Johanne

Ces différentes étapes de la vie du médicament ne peuvent pas être dissociées des risques inhérents à celui-ci[69]. Au-delà du risque médicamenteux, ce sont les risques et scandales sanitaires qui peuvent également apporter des pistes interprétatives[70].

B. Risque, évaluation et expertise scientifique

Nous l'avons évoqué, la régulation du médicament en tant que telle a fait l'objet de travaux. L'expertise produite afin d'évaluer le médicament est à considérer plus largement. Le médicament est un objet scientifique à aborder comme tel.

L'expertise intervient à différents niveaux dans le parcours du médicament en général, et dans l'histoire du Mediator® dans sa genèse et son développement, et dans sa régulation en particulier, mais aussi dans la reconnaissance de ses effets indésirables. Il est donc nécessaire de s'intéresser à la notion d'expertise[71] ainsi qu'aux d'experts[72] qui sont chargés de la mener.

COLLIN et Pierre-Marie DAVID, *Vers une pharmaceuticalisation de la société ? Le médicament comme objet social.*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2016.

[69] Christian BONAH et Nils KESSEL, « La médecine, l'opinion publique et le scandale », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 340-350 ; Jean-Paul GAUDILLIERE et Christian BONAH, « Faute, accident ou risque iatrogène ? », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 123-151 ; Nils KESSEL, « Arzneimittelschäden zwischen Regulierung und Skandal. Das Beispiel des Appetithemmers Phentermin (1971) », *in* Nicholas ESCHENBRUCH, Viola BALZ, Ulrike KLÖPPEL et Marion HULVERSCHEIDT (dir.), *Arzneistoffe im 20. Jahrhundert. Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan, Bielefeld*, Transcript., Bielefeld, 2009, p. 283-308 ; François EWALD, *Le problème français des accidents thérapeutiques. Enjeux et solutions : rapport à Bernard Kouchner, ministère de la Santé et de l'action humanitaire*, Paris, La Documentation française, 1992.

[70] Mark W. DEWHIRST, John ABRAHAM et Benjamin VIGLIANTI, « Chapter Six - Evolution of Thermal Dosimetry for Application of Hyperthermia to Treat Cancer », *in* Ephraim M. SPARROW, John ABRAHAM et John GORMAN (dir.), *Advances in Heat Transfer*, Elsevier, 2015, vol.47, p. 397-421 ; Sophie CHAUVEAU, *L'affaire du sang contaminé, 1983-2003*, Paris, Belles lettres, 2011 ; Anne-Marie CASTERET, *L'affaire du sang*, Paris, La Découverte, 1992 ; Emmanuel HENRY, *Amiante: un scandale improbable : sociologie d'un problème public*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2007.

[71] Yann BERARD, Renaud CRESPIN et Jean-Yves TREPOS, *Aux frontières de l'expertise : dialogues entre savoirs et pouvoirs*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2010 ; Emmanuel HENRY, Claude GILBERT et Jean-Noël JOUZEL (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement*, Paris, Presses de Sciences Po, 2015 ; Pierre-Benoît JOLY, « La fabrique de l'expertise scientifique : contribution des STS, Understanding how expert scientific knowledge is produced: the contribution of STS », *Hermès, La Revue*, 2013, n° 64, p. 22-28.

[72] Harry M COLLINS, *Are we all scientific experts now?*, Cambridge, Polity, 2014 ; Thomas L. HASKELL (dir.), *The Authority of experts: studies in history and theory*, Bloomington, Indiana University Press, 1984 ; Nathalie MONTEL, *Devenir expert*, Paris, Éditions Belin, 2008.

Aborder l'expertise renvoie directement à l'évaluation du risque. De nombreux travaux sur la notion de « risque »[73] ont été développés ces dernières années, selon diverses perspectives sanitaires ou environnementales[74]. Une approche par le risque amorce également la réflexion concernant ce dont l'État devrait être garant. En dépit des moyens de cadrage, le risque associé au médicament reste présent, même si les essais cliniques en amont et la pharmacovigilance en aval tentent de les contenir.

C. Les médecins, leurs pratiques et les patients

Une approche globale du médicament requiert de se pencher sur les relations qui unissent deux acteurs dont la relation est en partie construite autour de lui : le médecin est amené à prescrire une molécule à un patient, mais aussi à en identifier les effets indésirables potentiels. Si le médicament occupe une place importante dans leur pratique, celle-ci ne s'y limite pas.

Les professionnels de santé ont été étudiés aussi bien dans une perspective historique[75] que sociologique[76]. L'exercice médical apparaît comme pluriel. En effet, selon les professions ou bien

---

[73] Ulrich BECK, *La société du risque : sur la voie d'une autre modernité*, trad. fr. Laure BERNARDI, Paris, Flammarion, 2008.

[74] Soraya BOUDIA et Emmanuel HENRY, *La mondialisation des risques : une histoire politique et transnationale des risques sanitaires et environnementaux*, Rennes, Presses Universitaires de Rennes, 2015 ; Claude GILBERT et PROGRAMME RISQUES COLLECTIFS ET SITUATIONS DE CRISE (dir.), *Risques collectifs et situations de crise: apports de la recherche en sciences humaines et sociales*, Paris, L'Harmattan, 2016 ; Olivier BORRAZ, *Les politiques du risque*, Paris, Presses de Sciences Po, 2008 ; Soraya BOUDIA, « Risque et société du risque », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 518-525 ; Dominique BOURG, Pierre-Benoît JOLY et Alain KAUFMANN (dir.), *Du risque à la menace : penser la catastrophe: colloque de Cerisy*, Paris, PUF, 2013 ; Claudine BURTON-JEANGROS, Christian GROSSE et Valérie NOVEMBER, *Face au risque*, Chêne-Bourg, Georg, 2007 ; Mary DOUGLAS, *Risk acceptability according to the social sciences*, New York, Russell Sage Foundation, 1985 ; Mary DOUGLAS et Aaron WILDAVSKY, *Risk and culture: an essay on the selection of technological and environmental dangers*, Berkeley, University of California Press, 2010 ; Jonathan GABE (dir.), *Medicine, health, and risk: sociological approaches*, Oxford, Cambridge, Blackwell, 1995 ; Thomas SCHLICH et Ulrich TRÖHLER, *The risks of medical innovation: risk perception and assessment in historical context*, Londres, Routledge, 2006 ; Sheila JASANOFF, *Risk management and political culture: a comparative study of science in the policy context*, New York, Russell Sage Foundation, 1986.

[75] Christian BONAH, *Instruire, guérir, servir: formation, recherche et pratique médicales en France et en Allemagne pendant la deuxième moitié du XIXe siècle*, Strasbourg, France, Presses Universitaires de Strasbourg, 2000.

[76] Danièle CARRICABURU et Marie MENORET, *Sociologie de la santé : institutions, professions et maladies*, Paris, Colin, 2004 ; Carine VASSY, « Travailler à l'hôpital en Europe : Apport des comparaisons internationales à la sociologie des organisations », *Revue française de sociologie*, 1999, vol. 40, n° 2, p. 325-356 ; Anne-Chantal HARDY-DUBERNET, *Travailler à guérir: sociologie du travail médical*, Rennes, Presses de l'EHESP, 2013.

même au sein d'une même profession médicale, on peut observer des différences. Par exemple, selon la spécialité exercée ou selon le mode d'exercice, les pratiques ne sont pas nécessairement identiques.

La prise en compte des relations entre médecin et patients[77] est primordiale. Celle-ci possède une influence dans la rencontre et le chemin parcouru entre un patient, devenant usager, et un médicament, comme c'est le cas avec les usagers du Mediator® et la molécule.

D. Mobilisation de malades, mobilisation de victimes et reconnaissance du préjudice

La mise en évidence des effets indésirables du Mediator® sur les valves du cœur et le retrait de la molécule invitent à considérer les victimes de ce médicament. Les travaux en sociologie des mobilisations sont particulièrement éclairants sur les processus en jeu qu'il s'agisse de ceux qui sont dédiés à la mobilisation des malades[78] militant pour une visibilité et une accessibilité à des traitements, ou des victimes en quête d'une reconnaissance de leur pathologie et d'une réparation d'un dommage subi[79]. Nous pouvons établir plusieurs types de typologie des

---

[77] Claudine HERZLICH et Janine PIERRET, *Malades d'hier, malades d'aujourd'hui : de la mort collective au devoir de guérison*, Paris, Payot, 1991 ; Philippe ADAM et Claudine HERZLICH, *Sociologie de la maladie et de la médecine*, Paris, Armand Colin, 2008 ; S. FAINZANG, *Médicaments et société*, *op. cit.* ; Sylvie FAINZANG, *La relation médecins-malades : information et mensonge*, Paris, PUF, 2015 ; Emmanuelle ZOLESIO, « La relation chirurgien-patient », *Sciences sociales et santé*, 2013, vol. 30, n° 4, p. 75-98.

[78] Janine BARBOT, *Les malades en mouvements : la médecine et la science à l'épreuve du sida*, Paris, Balland, 2002 ; Sébastien DALGALARRONDO, *Sida : la course aux molécules*, Paris, Editions de l'EHESS, 2004 ; Steven EPSTEIN, *La grande révolte des malades*, Paris, Les empêcheurs de penser en rond, 2001 ; Janine BARBOT, « Association de malades », *in* Claude GILBERT, Jean-Noël JOUZEL et Pascal MARICHALAR (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise*, Presses de Sciences Po, 2015, p. 49-57 ; Gwenola Le NAOUR et Sandrine MUSSO, « 10. Malades, victimes ou coupables ? Les dilemmes des luttes contre le sida », *in* Sandrine LEFRANC et Lilian MATHIEU (dir.), *Mobilisations de victimes*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2015, p. 165-179 ; Madeleine AKRICH, Cécile MEADEL, Vololona RABEHARISOA, Dominique DONNET-KAMEL et Jacqueline DELBECQ, *Se mobiliser pour la santé: des associations témoignent*, Paris, Les Mines ParisTech, 2009 ; Vololona RABEHARISOA et Michel CALLON, *Le pouvoir des malades: l'Association française contre les myopathies et la recherche*, Paris, Les Mines ParisTech, 1999.

[79] Myriam WINANCE, Janine BARBOT et Isabelle PARIZOT, « From loss to repair. A study of body narratives in patient claims for medical injury », *Sociology of Health & Illness*, 2017, vol. 40, n° 1, p. 53-66 ; Janine BARBOT, Myriam WINANCE et Isabelle PARIZOT, « Imputer, reprocher, demander réparation. Une sociologie de la plainte en matière médicale », *Sciences sociales et santé*, 2015, vol. 33, n° 2, p. 77-105 ; Janine BARBOT et Isabelle CAILBAULT, « Figures de victimes et réparation des violences faites aux corps », *Politix*, 2010, n° 90, p. 91-113 ; Janine BARBOT et Nicolas DODIER, « Face à l'extension des indemnisations non judiciaires. Le cas des victimes d'un drame de santé publique », *Droit et société*, 2015, n° 89, p.

mobilisations, tout d'abord sur les acteurs de la mobilisation qui peuvent être des malades souhaitant un accès direct à la thérapeutique (comme les malades atteints du Sida), la mobilisation pour que des recherches soient menées dans l'objectif de proposer une thérapeutique (comme pour les maladies rares, l'exemple le plus étudié concerne l'association française des myopathies) ou encore des mobilisations en vue de faire reconnaître un dommage subi). Ces études, généralement menées via des associations s'intéressent à différents aspects de la mobilisation, permettant ici d'établir une seconde typologie. Les études peuvent porter sur l'organisation de la mobilisation (via les associations), les connaissances scientifiques et les rapports entre professionnels de santé et patient ou entre les patients et les industriels ou encore les usagers et l'accès au droit.

Ceci s'inscrit dans la continuité de la reconnaissance du droit des malades et des usagers de santé[80]. La reconnaissance du dommage invite également à croiser le champ juridique et scientifique autour de l'expertise médicale[81].

L'un des éléments les plus prégnants du scandale du Mediator® est probablement sa temporalité longue. La molécule arrive sur le marché à la fin d'une période que les histoires de la santé qualifient de transition épidémiologique. Il répond – ou semble répondre – à une nouvelle catégorie de pathologies arrivées sur le devant de la scène épidémiologique, les maladies cardio-vasculaires, qui sont cadrées par les effets de longue durée de facteurs de risques

---

89-103 ; Janine BARBOT et Nicolas DODIER, « Violence et démocratie au sein d'un collectif de victimes. Les rigueurs de l'entraide », *Genèses*, 2010, n° 81, p. 84-103 ; Emmanuelle FILLION, *À l'épreuve du sang contaminé : pour une sociologie des affaires médicales*, Paris, Éditions de l'EHESS, 2009 ; Emmanuelle FILLION et Didier TORNY, « De la réparation individuelle à l'élaboration d'une cause collective », *Revue française de science politique*, 2015, vol. 65, n° 4, p. 583-607 ; Janine BARBOT et Emmanuelle FILLION, « La « médecine défensive » : critique d'un concept à succès », *Sciences sociales et santé*, 2006, vol. 24, n° 2, p. 5-33.

[80] Anne LAUDE et Didier TABUTEAU, *Les droits des malades*, Paris, PUF, 2016 ; Anne LAUDE et Didier TABUTEAU (dir.), *Information et produits de santé, quelles perspectives ?*, Paris, PUF, 2006 ; Mireille BACACHE-GIBEILI, Anne LAUDE et Didier TABUTEAU, *La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades 10 ans après*, Bruxelles, Bruylant, 2013.

[81] Sheila JASANOFF, *Science at the bar: law, science, and technology in America*, Cambridge, Harvard University Press, 1995 ; Sheila JASANOFF et Olivier LECLERC, *Le droit et la science en action*, Paris, Dalloz, 2013 ; Nicolas DODIER, *L'expertise médicale : essai de sociologie sur l'exercice du jugement*, Paris, Éditions du Seuil, 1993 ; Laurence DUMOULIN, *L'expert dans la justice : de la genèse d'une figure à ses usages*, Paris, Economica, 2007 ; Laurence DUMOULIN, Stéphane LA BRANCHE, Cécile ROBERT et Philippe WARIN (dir.), *Le recours aux experts, raisons et usages politiques*, Grenoble, Presses Universitaires de Grenoble, 2005.

identifiés à travers les études prospectives de grandes cohortes telles que l'étude de Framingham. Le Mediator® est commercialisé avant le début de l'épidémie de sida qui transforme profondément le paysage des mobilisations des patients. Le Mediator® connaît plus de trente ans de vie commerciale, il est donc au moment de sa mise en cause un médicament ancien. La difficulté de mettre en valeur ses effets indésirables s'est également construite dans cette temporalité longue, qui correspond à presque une génération de professionnels de santé et leur formation. Le médicament est présent avant l'usage courant de l'échographie cardiaque qui sert à caractériser l'un de ses effets indésirables, les valvulopathies. C'est un élément essentiel du dossier. Le Mediator® a vécu la transition de l'industrie pharmaceutique, d'une période dorée d'innovation thérapeutique dominée par la profession à un monde capitaliste dominé par la recherche et développement (R&D)[82]. Il a assisté à l'européanisation de la régulation du médicament tout en échappant à sa surveillance et ses étapes successives de réévaluation. Jacques Servier en est conscient et en fait usage lorsqu'il affirme en plein climat de scandale, lors de son audition par la mission sénatoriale :

> « En novembre 2009, le Mediator a été retiré du marché, car les Laboratoires Servier et l'Afssaps ont voulu appliquer le principe de précaution. Lors d'un point d'information, l'Agence a estimé qu'il n'y avait pas eu d'alerte significative avant le début de l'année 2009 »[83].

Si l'histoire du Mediator® s'inscrit ainsi dans la longue durée, il ne peut s'agir, pour analyser l'affaire, de décrire uniquement un processus de constitution d'un scandale avec un lanceur d'alerte en figure de proue et une série de conflits d'intérêts ; cela invite au contraire à explorer des zones d'ombre qui persistent :

- sur l'évolution du savoir médical et son lien avec l'expertise aussi bien scientifique que juridique ;

---

[82] Jean-Paul GAUDILLIERE, « Une manière industrielle de voir », *in* Christophe Auteur BONNEUIL et Dominique PESTRE (dir.), *Histoire des sciences et des savoirs : Le siècle des technosciences (depuis 1914)*, Paris, Éditions du Seuil, 2015, vol. 3/3, p. 83-105. Voir également Christian BONAH, « Pharmaceutical Industries », *in The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society*, Oxford, Wiley-Blackwell, 2014, p. 1796-1804.

[83] M.-T. HERMANGE et F. AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments : auditions*, *op. cit.*, p. 234.

- sur la perception d'un scandale sanitaire par une communauté professionnelle ;
- sur les usagers d'un médicament ;
- sur l'identification ou non de ceux-ci comme victimes, par eux-mêmes, mais également selon la perception d'autres acteurs, ainsi que leur non-mobilisation.

Ainsi, si la thèse nécessite de s'interroger sur l'objet « médicament », elle ne s'y limite pas. Elle vise à élargir la focale et entend apporter de nouveaux éléments de compréhension issus du domaine des sciences humaines et sociales relatifs à la non-détection des effets indésirables, au retrait du médicament du marché pouvant être perçu comme tardif et - la place prise par ou faite aux usagers-victimes. Nous investissons particulièrement la question de la possibilité pour les cardiologues de reconnaître cette pathologie et donc de diagnostiquer les usagers malades, et nous déplaçons l'observatoire vers les personnes qui ont pris le médicament et ont été, pour certaines d'entre elles, rendues malades par lui.

III. Sources, méthodologie et accès au terrain

A. Sources concernant le Mediator®

Si la production de littérature secondaire au sujet du Mediator® est déjà abondante, la question de l'accès aux sources primaires est plus complexe. L'industriel en situation de mise en cause et de poursuite est peu enclin à donner accès à ses archives et la procédure juridique toujours en cours limite encore davantage l'accessibilité publique. La principale limite d'accessibilité réside dans le fait que, durant la préparation de la thèse, il était impossible d'avoir accès au dossier du Mediator® via l'agence du médicament en raison du secret de l'instruction en cours (voir Annexe 2 p.498).

Cette difficulté a pu être en partie contournée à partir des éléments mis à disposition dans le volume annexe du rapport de l'IGAS précité[84]. Ce document met à disposition diverses sources mobilisées pour la réalisation du rapport et comporte plus de 3 000 pages. Il est constitué de publications scientifiques, documents administratifs issus des archives des

[84] A.-C. Bensadon, E. Marie et A. Morelle, *Enquête sur le Mediator®*, *op. cit.*

différentes instances chargées de la régulation (dossier de suivi de la demande d'autorisation de mise sur le marché, courriers échangés avec le laboratoire, comptes-rendus de réunions, de protocoles de recherche sur les dérivés d'amphétamines). Un relevé de la documentation disponible sur le site de l'Afssaps (devenu ANSM en mai 2012) a également été entrepris.

Un recensement de l'ensemble des publications scientifiques disponibles au sujet du Mediator® a été effectué à partir des diverses dénominations de la molécule aux différents stades de son parcours. Le cadre temporel du scandale encore en cours pendant ce travail a également nécessité de mettre en place une veille afin de recueillir les articles publiés durant la thèse. Un nombre important d'articles scientifiques n'étaient pas numérisés, ce qui a nécessité d'identifier les bibliothèques disposant des versions papier.

Les documents promotionnels (publicités, brochures) ont été collectés à partir d'une recherche menée via le catalogue SUDOC, complétée par une recherche en ligne sur des sites de vente de livres d'occasion.

B. Sources concernant l'évolution des connaissances en cardiologie

Pour comprendre l'évolution des connaissances en cardiologie, et les conditions de reconnaissance des pathologies pouvant être associées à la prise de Mediator®, les principales sources mobilisées ont été divers manuels de cardiologie publiés depuis les années 1970 jusqu'à nos jours, ainsi que des manuels plus spécifiquement dédiés à l'échocardiographie identifiés à partir du SUDOC, mais également via des sites de livres d'occasion pour ceux qui n'étaient plus disponibles dans les bibliothèques. En effet, il est rare de pouvoir suivre, même à l'échelle de la France, toutes les éditions d'un même ouvrage, de nombreuses éditions étant retirées des collections lorsque des livraisons plus récentes paraissent. Cette étude est complétée par des publications scientifiques relatives aux techniques d'imagerie (principalement l'échocardiographie) et à l'identification des pathologies.

C. Données produites dans le cadre de la thèse

Une importante partie de ce travail de thèse repose sur la construction de deux enquêtes par questionnaire dont nous avons mené toute la gestion (rédaction[85], envois par courrier papier et saisie des retours ou envois par courrier électronique et par l'intermédiaire de listes de diffusion, relance, analyse des données obtenues).

L'enquête « Étude des pratiques en cardiologie »[86] vise d'une part à comprendre les pratiques des cardiologues (formation, information, consultation), mais également à voir quelles sont leurs perceptions et connaissances relatives aux valvulopathies médicamenteuses. Elle a pour ambition de comprendre pourquoi la détection de lésion des valves du cœur, imputable à la prise de Mediator®, n'a pas été faite pendant la commercialisation du médicament. L'hypothèse testée est que cette non-reconnaissance est rendue possible par une confusion étiologique sur laquelle nous reviendrons. Ceci permet un croisement avec l'étude des manuels de cardiologie.

La deuxième enquête conduite dans la cadre de cette thèse, « Usagers du Mediator® »[87], a été adossée à une étude génétique menée au CHU de Brest. Elle a été adressée à l'ensemble des participants de cette étude qui ont tous consommé du Mediator® et qui sont atteints ou non par des lésions cardiaques. L'objectif consiste à préciser qui sont les usagers du Mediator®, quelles sont leurs relations de soins avec leur médecin traitant ainsi que leurs cardiologues (certaines questions ont été pensées en miroir de la première enquête), mais également quels sont leurs recours pour demander réparation. La deuxième enquête permet d'analyser de quelle manière ces usagers s'identifient ou non comme victimes et quelles sont leurs formes de mobilisation. La méthode de recrutement privilégiée permet de s'affranchir d'un recrutement via une association, donnant ainsi la possibilité d'intégrer tous les types d'usagers dans l'enquête et pas uniquement ceux qui ont fait la démarche de prendre contact avec une association de victime.

[85] J'ai bénéficié de l'aide de Christian Bonah (questionnaire 1 et 2), Elisabeth Lambert-Abdelgawad (questionnaire 2) et Victor Lepaux (questionnaire 1 et 2).

[86] La méthodologie est décrite plus précisément dans le chapitre 5.

[87] La méthodologie de l'enquête est développée dans le chapitre 3.

Les résultats de ces enquêtes sont présentés au fur et à mesure de la thèse en fonction des chapitres. Compte tenu du nombre de participants, l'enquête fait état d'une évaluation à la fois quantitative et qualitative, sans répondre à un critère de représentativité.

D'une manière générale, les données issues des statistiques sont exprimées en pourcentage au sein de la thèse, ce qui permet notamment de comparer des sous-échantillons au sein des enquêtes (ce qu'un décompte de nombre de réponses ne permet pas en raison de sous-échantillons d'effectif différent). Le nombre de réponses à chaque question est indiqué en note de bas de page et permet de donner un ordre de grandeur de l'échantillon concerné pour chaque réponse.

Les statistiques présentées, bien qu'elles n'aient pas pour ambition d'être généralisées à l'ensemble de la population étudiée (les usagers d'un côté et les cardiologues de l'autre ne sont pas représentatifs de l'ensemble de leur groupe), permettent néanmoins de saisir des phénomènes de manière quantitativement significative afin d'alimenter les réponses à la problématique développée dans la thèse. Il s'agit d'un mode de représentation des données qui fait ressortir des tendances fortes au sein de populations non étudiées jusqu'ici et sur lesquelles il n'existe pas réellement de données de référence exhaustives.

Les deux populations étudiées sont de fait difficile d'accès, ce qui limite les possibilités de constitution d'un échantillon tendant à la représentativité. Néanmoins, dans les parties concernées, le positionnement par rapport à ce qui est connu de ces échantillons est précisé. Soulignons toutefois qu'il n'était pas possible de pouvoir effectuer une sélection des enquêtés au sein de la population générale. En effet, pour les usagers du Mediator®, seuls sont connus ceux qui ont obtenu un remboursement en 2006 à partir des données de l'assurance maladie, permettant d'avoir accès au sexe, à l'âge et au département de résidence d'après les données de la caisse nationale d'assurance maladie. Les éléments relatifs aux assurés ne sont pas accessibles pour raison de confidentialité.

En ce qui concerne les cardiologues, la base la plus exhaustive est l'annuaire de l'Ordre national des médecins précisant dans la majorité des cas les coordonnées postales et/ou téléphoniques des cardiologues, sans indication quant à leur type d'exercice. Quant aux usagers du Mediator®, il n'existe pas de liste de ceux qui auraient eu une prescription de la molécule

entre 1974 et 2009. Les seules données sont celles de la Cnamts au cours de l'année 2006, extrêmement difficiles d'accès. Face à ce constat, des relais ont été envisagés dans les deux enquêtes. Du côté des cardiologues, via des sociétés savantes, syndicats professionnels, conseils départementaux de l'Ordre des médecins (l'Ordre national ayant refusé de diffuser le questionnaire), unions régionales de médecins libéraux. Du côté des usagers, via une étude génétique qui leur a été destinée.

Des échanges en face à face ou par e-mail, plus ou moins formels ont été réalisés avec des membres de l'équipe du CHU de Brest (attachés de recherche clinique, pneumologues, cardiologues, chirurgiens cardiaques), mais également des avocats, des journalistes, des médecins ayant collaboré à la rédaction d'articles scientifiques ou engagés dans les processus d'expertise, des membres de la revue *Prescrire*, des pharmacologues ou encore un membre de la Caisse nationale d'assurance maladie.

D. Composer avec l'actualité : veille et adaptation

Le caractère contemporain de l'objet de recherche invite à déployer des stratégies de veille consacrées aux nouveaux éléments disponibles et parfois la mise à disposition de nouvelles archives en ligne.

Cette veille concernait les productions médiatiques (articles de presse papier et en ligne, reportages et documentaires), les rapports institutionnels (Haute autorité de santé, Afssaps puis ANSM, Cour des comptes, Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam), les publications scientifiques relatives à la description des effets du benfluorex, la communication des Laboratoires Servier (notamment via son site internet, mais également des vidéos mises en ligne sur YouTube ou encore des articles issus de la presse consacrée à l'entrepreneuriat), les soutenances de thèses d'exercice en médecine ou en pharmacie.

Les procédures judiciaires ont également été suivies par le biais de la presse, mais également à partir de Légifrance. Si des jugements ont été rendus au civil, de nombreuses procédures, dont la procédure pénale, sont toujours en cours.

Cette spécificité de l'objet de recherche a néanmoins eu pour conséquence d'opérer quelques déplacements et ajustements dans les questions de recherche, notamment autour des

processus d'indemnisation et d'expertise, et de manière corollaire, en ce qui concerne la construction et diffusion du savoir médical relatif aux valvulopathies médicamenteuses.

IV. Problématique et plan

A. Importance de la terminologie

Au début de ce travail, il est primordial d'apporter quelques éléments explicitant la terminologie utilisée dans la thèse à plusieurs égards.

Il a semblé que les termes « patient » et « victime du Mediator® » étaient trop réducteurs. Les études existantes sur les patients, consommateurs de médicaments, usagers de santé, personnes à risque que nous avons évoqués, ne permettent pas de saisir tous les déplacements qui s'opèrent pour une personne qui rencontre un médicament.

La thèse est articulée autour des différentes figures revêtues par les personnes ayant été appelées à consommer ou ayant consommé du benfluorex. Autrement dit, elles recouvrent les personnes ayant fait usage de la molécule ou qui auraient pu être amenées à le faire en raison d'un profil spécifique, ceci étant conditionné par l'intervention d'autres acteurs. Nous parlerons dans la thèse des « figures des personnes benfluorex » pour plus de clarté. Cette dénomination est arbitraire et ne reflète pas la manière dont ces personnes se définissent (comme cela pourrait par exemple être le cas pour les « Filles DES », fille ayant été exposées au Distilbène *in utero*) dans la mesure où nombre d'entre elles ne se définissent pas, sauf celles qui se revendiquent « victimes » du médicament, ne recouvrant donc pas toute la palette que nous allons détailler.

Ces figures des personnes benfluorex s'inscrivent dans le parcours de la molécule. Si nous avons choisi la dénomination des différentes figures, celles-ci doivent être pensées comme étant construites par leurs actions ou celles de tierces personnes.

Ainsi, le « polysurchargé » correspond au profil pathologique pour lequel le benfluorex a été synthétisé. Celui-ci répond apparemment à un besoin social de limiter les facteurs de risques de développer des maladies cardiovasculaires chez une population en surpoids. Cette figure est donc construite par un contexte de recherche pharmaceutique orienté par le constat d'un besoin social.

L' « utilisateur-type » est déterminé par la régulation via les indications de l'autorisation de mise sur le marché, et va se retrouver dans le discours marketing que la firme met en place pour promouvoir la molécule. L'utilisateur-type est construit par la régulation et sa transposition dans le discours marketing. Ces deux premières figures recouvrent donc un nombre considérable d'usagers potentiels du médicament, ce sont des personnes appelées à faire usage du Mediator®.

L' « usager » est défini par la prescription et la consommation du médicament. Il peut donc également s'inscrire dans les deux figures précédentes : ainsi une personne appelée à faire usage du médicament peut en faire usage effectivement, mais pas seulement. La liberté de prescription et l'usage hors indication d'autorisation de mise sur le marché peuvent impliquer que celui-ci s'écarte des deux modèles précédents. C'est donc l'usage du médicament qui fait entrer la personne benfluorex dans cette figure.

Lors du retrait du médicament, intervient une nouvelle figure des personnes benfluorex, il s'agit de l' « usager-citoyen » qui, en apprenant le retrait de la molécule et les raisons de ce retrait, s'identifie à la cause par le biais de sa consommation du médicament, se sent concerné comme citoyen et s'indigne éventuellement. S'ensuit la constitution d'un scandale sanitaire qui amène à une réforme de la législation en vue de mieux protéger l'usager devenu citoyen. Cette figure est donc conditionnée par la transposition de l'usager dans la sphère publique, témoin des conséquences du retrait.

Le « patient » est entendu comme le patient cardiaque, suivi par un cardiologue chargé du diagnostic de sa pathologie qui l'amène potentiellement à être « malade du Mediator® ». L'intégration de la personne benfluorex dans cette figure s'effectue donc par la pose du diagnostic effectuée par le cardiologue.

La « victime » est multiple. Celle-ci peut être définie comme telle par elle-même ou par une tierce personne, qu'elle subisse un dommage organique ou un préjudice moral.

Ces distinctions analytiques et théoriques sont à envisager comme des outils permettant d'opérer une approche kaléidoscopique pour mieux saisir les enjeux et ce qui sous-tend la construction, par des acteurs extérieurs et des contextes particuliers, de ces figures des personnes ayant pris du benfluorex ou ayant été appelées à le faire (Figure I.0.1). Les différentes figures des personnes benfluorex ne sont pas fixes et stables dans le temps, elles évoluent et se

redéfinissent et peuvent se superposer et se confondre dans une personne réelle ayant rencontré la molécule (Figure I.0.2)[88].

Figure I.0.1. Séparation analytique des figures des personnes benfluorex

[88] Pour rappels chronologiques : en 1968 a lieu le repérage du benfluorex par les Laboratoires Servier, celui-ci obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1974. Le médicament est retiré en novembre 2009. La constitution du scandale s'effectue l'année suivante, amenant notamment à la mise en place d'une nouvelle loi concernant la sécurité du médicament, la loi du 29 décembre 2011 appelée aussi « loi Bertrand » ; la même année un fonds d'indemnisation spécifique est mis en place à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux et des procédures judiciaires sont entamées.

Figure I.0.2. Apparitions et disparitions des figures des personnes benfluorex dans le temps.

La figure du « polysurchargé » apparaît lors du repérage de la molécule en 1968 jusqu'à son retrait en 2009. Celle de l'utilisateur-type existe à partir de l'autorisation de mise sur le marché en 1974 et est redéfinie jusqu'à disparaître lors du retrait en 2009. La figure de l'usager qui existe à partir de la commercialisation en 1976 jusqu'à ce que l'usager termine son traitement (potentiellement après le retrait s'il lui reste des comprimés). La figure de l'usager-citoyen émerge lors du retrait du médicament en 2009 et surtout à partir de la constitution du scandale en 2010. Celle du patient préexiste au retrait du Mediator® et se reconfigurer lors de la reconnaissance de sa pathologie. Cette figure prend forme à partir du retrait du Mediator®.

B. Problématique

La thèse s'attache à comprendre le processus de non-reconnaissance d'un effet indésirable grave d'un médicament (la valvulopathie médicamenteuse) ainsi que les effets de ce non-repérage sur ceux qui sont directement concernés : les usagers du médicament.

L'approche par les figures des personnes benfluorex permet d'aborder un angle mort de la sociologie des scandales, des sciences et de la médecine autour du destinataire théorique ou

effectif du médicament, afin de mieux comprendre *in fine* qui sont ces victimes du Mediator® dont l'identification est difficile.

La succession des chapitres est une suite de figures pensée comme les reconfigurations progressives de personnes benfluorex, suite corrélée à l'histoire du médicament et aux acteurs qui la construisent. Si les trois premières figures des personnes benfluorex se jouent pour une grande part en dehors de leur connaissance et/ou en amont de leur rencontre avec le médicament, les trois dernières figures suivent la temporalité de la prise de connaissance et de conscience par les personnes benfluorex.

C. Présentation du plan

Pour la construction de notre question de recherche, nous avons décidé de suivre la trajectoire des personnes benfluorex. Les consommateurs du Mediator® répondent pour certains à un profil pathologique industriellement et socialement construit et/ou à un utilisateur défini par une instance politique et promue auprès des prescripteurs par des techniques de marketing. Les usagers réels peuvent s'approcher ou s'éloigner des deux précédentes figures. Les usagers-citoyens se sentent concernés ou pas, peuvent s'indigner devant un scandale sanitaire ayant pour conséquence une certaine prise de conscience de défaillances dans l'encadrement du médicament et la sécurité sanitaire ou de prises d'influence par le fabricant du Mediator®(requis par le parquet dans le cadre du procès). Cet usager-citoyen est pris d'inquiétude dans son parcours de soin et sa volonté diagnostique débouchant potentiellement sur une volonté de reconnaissance de sa qualité de victime du Mediator®.

Le premier chapitre est consacré à la construction du profil pathologique du « Polysurchargé » qui constituera ensuite l'argumentaire initial des Laboratoires Servier pour présenter et promouvoir la molécule. Cette première figure abordée concerne des personnes en tant que porteurs d'une difficulté organique ou d'un dysfonctionnement qu'il est utile ou nécessaire de traiter. Le contexte scientifique et médical de l'époque est abordé tant du point de vue de la perception de l'obésité comme facteur de risque ou pathologie pouvant induire d'autres événements pathologiques (chronicité), que de la volonté ou incitation faite aux laboratoires pharmaceutiques de proposer une thérapeutique ciblée. Ceci permet de revenir sur

les stratégies des laboratoires pharmaceutiques, leur investissement dans ces pathologies et, dans le cas présent, la création d'un profil pathologique : le « polysurchargé ».

Abordée sur le temps long, cette histoire permet de saisir de quelle manière celle-ci a accompagné la vie du Mediator® sur le marché par la suite. Par ailleurs, cette histoire médicale est rattachée à une histoire institutionnelle et industrielle, celle des Laboratoires Servier. Cette histoire amène à considérer la place du Mediator® dans l'un des axes de recherche du laboratoire et à le positionner par rapport à d'autres molécules, mais également à comprendre son usage, amené à être en partie détourné durant sa commercialisation.

Le deuxième chapitre aborde plus spécifiquement les personnes benfluorex comme utilisateurs du Mediator® défini à travers l'indication par le laboratoire et par l'autorité de régulation des médicaments dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. La figure de l'utilisateur est ici entendue comme l'utilisateur théorique. Celui-ci est pensé par le producteur et l'acteur régulateur comme la personne à qui est adressé le médicament idéalement.

Le choix de stratégie de positionnement de la molécule défini dans le premier chapitre se traduit ainsi par la création d'un « utilisateur-type » de la molécule, définie par l'autorisation de mise sur le marché et la promotion qui va accompagner la commercialisation de la molécule créant ainsi son identité. Ce chapitre entend revenir sur le contexte et le parcours administratif de la molécule au début des années 1970 avant d'aborder la manière dont se construit la publicité du Mediator® auprès des médecins, mais également des individus susceptibles de le consommer. L'utilisateur-type est ainsi construit par un triptyque entre le régulateur, les Laboratoires Servier et le corps médical.

Le troisième chapitre, qui concerne les usagers effectifs du Mediator®, se tourne vers les personnes à qui a été prescrit le médicament, qui l'ont acheté, à qui il a été remboursé et qui ont pris le médicament. Ces usagers sont abordés selon une double perspective. D'abord selon ce que les travaux menés à la suite du retrait du Mediator® par la Cnamts proposent comme « photographie » des usagers du Mediator® en 2006. Puis la thèse propose d'élargir le champ de vision appréhendant la connaissance des usagers à partir de notre enquête par questionnaire adressé à des usagers de la molécule. Ce chapitre confronte l'adéquation ou non avec les modèles théoriques présentés dans les deux premiers chapitres.

Le quatrième chapitre s'inscrit comme un point de rupture dans notre récit. La figure de l'usager-citoyen apparaît avec la mise en public du retrait du Mediator® et la cristallisation de l'affaire en tant que scandale sanitaire. Ceci transforme radicalement le rapport des usagers à ce médicament, dans la mesure où, désormais, celui-ci ne concerne plus la sphère de soin, mais un effet indésirable et un préjudice rendu visible dans l'espace public. Le chapitre présente conjointement le processus de production de l'information et sa diffusion auprès du citoyen, ainsi que les conséquences politiques de ce scandale amenant à une réforme de la législation du médicament en France.

Dans la mesure où les effets secondaires du Mediator®, responsables de son retrait, sont d'ordre cardiologique, l'attention est portée dans un cinquième chapitre sur les cardiologues, acteurs du repérage de la pathologie en question. Le chapitre s'intéresse aux personnes benfluorex comme patients cardiaques. Il permet d'analyser plus en détail le dépistage des pathologies valvulaires associées au Mediator® et de se concentrer sur le travail des spécialistes par lesquels les désormais malades sont diagnostiqués et suivis — à savoir les cardiologues. Cette communauté de médecins présente un intérêt double dans le cadre de cette analyse. Ils sont des médecins chargés du suivi des malades cardiaques auxquels, en tant que « polysurchargés », a été prescrit le Mediator® en lien avec leur surpoids comme facteur de risque cardiovasculaire présenté dans le chapitre 1. Mais ils sont également les spécialistes chargés de la détection des valvulopathies médicamenteuses induites par les dérivés amphétaminiques, alors même qu'ils ont très peu prescrit la molécule. Avec la reconnaissance de la pathologie, ces patients cardiaques se révèlent être malades du Mediator®. Le cinquième chapitre repose en grande partie sur notre enquête par questionnaire adressé aux cardiologies concernant leurs pratiques. Il repose également sur une approche de longue durée de la technique de diagnostic principale en cardiologie : l'échocardiographie ainsi que l'évolution des étiologies des maladies des valves du cœur.

Si la mise en évidence des effets du Mediator® sur les valves cardiaques a permis son retrait, en dépit du fait que ces effets étaient passés inaperçus pendant plus de trente ans, le sixième chapitre s'interroge sur les conditions de reconnaissance des victimes, dans différentes arènes et sur la reconnaissance de cette pathologie après qu'elle a été publicisée. Il s'attache à montrer

les blocages qui peuvent subsister, notamment dans le cadre des expertises conduites dans les procédures d'indemnisation des victimes. Ce chapitre analyse les personnes benfluorex à travers la figure des victimes du Mediator®. Notre analyse montre que la définition des victimes est multiple – selon les individus eux-mêmes, selon les médecins, selon l'industriel – et permet de s'intéresser aux formes de (non)mobilisations de celles-ci, qui s'expliquent notamment par le profil des usagers décrit dans le chapitre 3.

Prendre pour cadre théorique des figures des personnes benfluorex – définies dans différents espaces – permet d'apporter de nouvelles clés de compréhension de la survenue d'un scandale sanitaire en replaçant au centre de l'analyse les premiers à être concernés par les dommages imputables au médicament.

Chapitre 1 _ « Polysurchargé » : construction d'un profil pathologique

> *« Nos sujets de recherche sont choisis, essentiellement, en fonction des nécessités thérapeutiques, et la conception de corps nouveaux se présente à nous comme un devoir.*
> *L'orientation scientifique de notre laboratoire a pour critère l'utilité sociale. Elle s'exerce là ou [sic] les besoins de la médecine sont et seront, demain, les plus pressants. Chaque fois qu'une série chimique s'avère riche d'applications, c'est sur cette série que nous faisons peser tout le poids de nos investigations »*[89].

Considérer les personnes benfluorex nécessite de se pencher dans un premier temps sur les destinataires initiaux du traitement et la motivation d'un laboratoire pharmaceutique dans le choix du développement d'un médicament, en l'occurrence, en orientant dans le cas présent sa recherche vers le traitement des dysfonctionnements métaboliques et plus spécifiquement des individus « polysurchargés »[90] pour reprendre le terme utilisé par les Laboratoires Servier sur l'une de leurs publicités destinées à promouvoir le Mediator®.

Avant de tenter de comprendre qui fait effectivement usage du Mediator®, il est nécessaire d'identifier à qui ce médicament est destiné. Initialement, les indications thérapeutiques de cette molécule sont orientées vers les « troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes », les « troubles du métabolisme des lipides », ainsi que les « troubles du métabolisme des glucides »[91]. Il s'agit dans ce chapitre de s'intéresser au destinataire de ce médicament ou plutôt à la création d'un profil pathologique : le « polysurchargé », individu identifié comme porteur

---

[89] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, Orléans, Laboratoires Servier, 1969, p. 11. Nous avons choisi d'introduire nos propos, ainsi que certaines parties et sous parties avec des citations extraites de brochures ou ouvrage des Laboratoires Servier de la fin des années 1960 – début des années 1970.

[90] Publicité parue dans le premier numéro d'octobre 1978 de la revue *La médecine praticienne.*

[91] Annexe 2-5 « Dossier de présentation du Mediator » A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®*, *op. cit.*, p. 653. Pour une synthèse rapide du fonctionnement métabolique, voir Annexe 2 p. 195

d'une prédisposition pathologique (ou d'un trouble qu'il s'agit de traiter par l'usage d'un agent thérapeutique) et pas directement le consommateur effectif du médicament (qui lui englobe aussi bien les usages dans le cadre réglementaire que les usages hors autorisation de mise sur le marché). Pour comprendre la manière dont s'est construit ce profil de « polysurchargé », il est nécessaire dans un premier temps de revenir sur les liens entre obésité, troubles du métabolisme et facteurs de risque cardiovasculaires, qui ont accompagné la vie du benfluorex, ainsi que les possibilités de traitement, en se penchant principalement sur les recours thérapeutiques de la fin des années 1960 au début des années 1970, en resserrant la focale autour de la classe des médicaments dérivés de l'amphétamine. Nous allons voir ici quels éléments ont pu motiver les industriels du médicament — et en particulier les Laboratoires Servier — à emprunter cette voie de recherche, pour répondre à une « nécessité thérapeutique » là où les « besoins de la médecine [sont] les plus pressants ». Il importe enfin de revenir plus amplement sur les premières étapes de la vie de ce médicament qui, de « S992 » dans la phase de recherche devient « Mediator® » lors de sa mise sur le marché.

I. Orienter la recherche vers les pathologies du surpoids

A. Percevoir et évaluer le surpoids

> *« Les temps ne sont plus où l'embonpoint pouvait être considéré comme un signe extérieur de réussite sociale.*
> *Physio-pathologistes et cliniciens ont montré combien l'obésité est une véritable maladie, qui, non traitée, constitue par ses complications une redoutable menace pour l'avenir de celui qui en est atteint »*[92].

Les thérapeutiques visant à réguler le métabolisme sont étroitement corrélées à la perception du surpoids et aux moyens de traiter ce phénomène identifié comme pathologique, mais aussi et surtout à la prise en considération des maladies qui y sont associées ouvrant la voie à un nouveau secteur de recherches pharmacologiques. Ainsi, il est nécessaire de retracer

[92] *Problèmes de l'obésité*, Orléans, Laboratoires Servier, 1964, p. 7.

brièvement l'évolution du regard et des considérations sur ce qui est devenu l'obésité en passant d'un symbole de bien-portance, à une épidémie mondiale présentant une morbi-mortalité importante en lien étroit avec l'essor des maladies cardiovasculaires[93].

Dans son rapport de 2003, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) décrit l'obésité au terme d'une évolution de 40 ans comme une « épidémie mondiale »[94] constituant « une menace grandissante pour la santé dans l'ensemble des pays du monde »[95] lui attribuant le terme de *globesity*[96]. Cette catégorisation effectuée par l'OMS consacre ainsi un pouvoir de légitimation à une pathologie en forte augmentation depuis les années 1970, la faisant exister comme maladie à part entière.

1. *Émergence de la menace que constitue l'obésité.*

Les perceptions et représentations d'un excès de masse graisseuse devenu « obésité » ont connu des reconfigurations bien avant d'être étiquetées comme « maladie » par l'OMS. Ainsi, l'embonpoint — avec en figure de proue le « glouton médiéval »[97] — synonyme de bonne santé[98] se mue depuis les années 1960-1970 en problème de santé publique majeur[99]. L'objet

---

[93] Au sujet de l'évolution des causes de décès selon les pathologies voir l'article David JONES, Scott PODILSKY et Jeremy GREENE, « The Burden of Disease and the Changing Task of Medicine », *New England Journal of Medicine*, 2012, n° 366, p. 2333-2338. Cet article met en avant la place que prennent notamment les maladies chroniques dans les causes de mortalité : « Au cours du XXème siècle, les maladies cardiovasculaires, les cancers et d'autres pathologies chroniques ont une rôle plus important » (traduction personnelle) « During the 20th century, heart disease, cancer, and other chronic conditions assumend more dominant role » p.2335

[94] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale*, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2003.

[95] *Ibid.*, p. 2.

[96] *WHO / Controlling the global obesity epidemic*, http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/, consulté le 9 décembre 2016.

[97] Georges VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras : histoire de l'obésité du Moyen Âge au XXe siècle*, Paris, Éditions du Seuil, 2013, p. 7.

[98] *Ibid.*, p. 19. : « Le « gros » s'impose d'emblée dans l'intuition ancienne. Il impressionne. Il séduit. Il suggère aussi : incarnant l'abondance, désignant la richesse, symbolisant la santé. Signes décisifs dans un univers où règne la faim, sinon la précarité ».

[99] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 194. ; Sander L. GILMAN, *Fat: a cultural history of obesity*, Cambridge, 2008, p. 14.

n'est pas ici de retracer en détail l'histoire de l'obésité[100], simplement d'apporter des éléments de compréhension des enjeux relatifs aux traitements de l'obésité qui apparaissent sur la période allant de la fin des années 1960 au début des années 1970.

Cette transition s'amorce de longue date. Dès le XVIe siècle avec la modification des codes de la beauté s'illustrant dans les habitudes vestimentaires telles que le corsetage par exemple, s'affirme à partir du XVIIIe siècle lorsqu'apparaît le terme « obésité »[101] et se confirme au XIXe siècle, l'obésité intégrant les préoccupations du monde médical[102].

Dans les années 1920, l'obésité est perçue comme un problème tout d'abord esthétique, lié à l'industrialisation et l'urbanisation de la société, s'expliquant par le développement d'un mode de vie plus sédentaire, ainsi que de nouvelles habitudes de consommation alimentaire, privilégiant une alimentation plus riche[103]. L'intérêt de traiter l'obésité s'explique d'abord pour des raisons cosmétiques plutôt que médicales. Ceci est étroitement lié aux nouveaux standards imposés par la mode et l'essor du prêt-à-porter dès la fin des années 1940[104] ainsi que par la référence aux actrices notamment hollywoodiennes imposant une vision d'un corps féminin svelte[105]. Les régimes et autres astuces favorisant la perte de poids sont également vantés dans les magazines féminins. L'évolution des considérations liées au surpoids est donc plurifactorielle : évolution de la mode et de ses codes, changement de mode de vie consécutif à la sédentarisation et au « confort alimentaire » entraînant une surnutrition[106] ainsi que

---

[100] Pour plus d'éléments l'histoire de l'obésité et de ses représentations voir G. VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras*, *op. cit.* ; S. L. GILMAN, *Fat*, *op. cit.* ; Peter N. STEARNS, *Fat history: bodies and beauty in the modern West*, New York, New York University Press, 1997 ; Julia CSERGO, *Quand l'obésité des gourmands devient une maladie de civilisation. Le discours médical 1850-1930*, Autrement, 2011 ; David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH, *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013.

[101] G. VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras*, *op. cit.*

[102] J. CSERGO, *Quand l'obésité des gourmands devient une maladie de civilisation. Le discours médical 1850-1930*, *op. cit.* Georges VIGARELLO, *L'obésité et l'épreuve du Moi*, Autrement, 2011 ; G. VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras*, *op. cit.*

[103] P. N. STEARNS, *Fat history*, *op. cit.*, p. 153. ; Alain GELOËN, « Le corps gras », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 19-26, p. 19.

[104] P. N. STEARNS, *Fat history*, *op. cit.*

[105] Ceci est lié notamment à l'émancipation des femmes occidentales (voir Sander L. GILMAN, *Obesity: the biography*, Oxford University Press., New York, 2010.)

[106] A. GELOËN, « Le corps gras », *op. cit.*, p. 19. : « L'incidence de l'obésité a augmenté dès la fin de l'ère industrielle. Les conditions de vie s'étaient beaucoup améliorées, meilleurs salaires, diminution du travail physique, auxquelles se sont ajoutés des changements plus subtils : des habitudes alimentaires, de l'organisation familiale, des aliments. »

l'évolution de la normalité[107]. Par ailleurs, une autre grille de lecture est à superposer à cette analyse. À partir de 1945, à la suite de l'essor des thérapies antibiotiques, les causes de mortalités sont peu à peu déplacées des maladies infectieuses vers des maladies chroniques telles que le diabète, poussé par la modernité et une redéfinition des modes de consommation[108].

Dans les années 1960, « l'obésité n'est pas seulement une disgrâce et une gêne ; c'est véritablement une maladie, lourde de menaces et qu'il convient de traiter, ou mieux encore, de prévenir »[109]. Cette idée de « menace » renvoie aux conséquences de l'obésité sur l'organisme, notamment les troubles métaboliques qu'elle induit. Troubles eux-mêmes identifiés comme favorisant certaines pathologies cardiovasculaires. L'exemple de l'obésité interroge donc la construction d'une maladie qui ne serait pas une maladie en soi, mais qui regrouperait un ensemble de prédispositions pathologiques[110].

2. *Diagnostiquer et mesurer l'obésité*

Aborder l'histoire de la pathologisation de ce qui est considéré comme un excès de poids implique d'une part d'intégrer la notion de « norme » — permettant d'établir un seuil à partir duquel on se situe dans une configuration d'« excès » — et d'autre part d'observer la manière dont les standards médicaux s'établissent via un recours aux outils permettant de diagnostiquer la maladie, par le biais des échelles de mesure. Un traité de médecine de 1912 consacré aux « maladies de la nutrition »[111] précise que le premier enjeu dans la prise en charge de la pathologie réside dans le diagnostic ce qui n'est pas nécessairement chose aisée :

---

[107] Gilles BOËTSCH, « Le corps gros entre normes biomédicales et représentations culturelles », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 37-44.

[108] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 236.

[109] Jacques DECOURT et Michel PERIN, *L'obésité*, Paris, PUF, 1982, p. 3.

[110] S. L. GILMAN, *Fat*, *op. cit.*, p. 17-18.

[111] Joseph Philippe Emmanuel CASTAIGNE et Francis RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité : méthodes générales de diagnostic et de thérapeutique : avec un formulaire des principaux médicaments et des principales prescriptions*, Paris, A. Poinat, 1912, p. I.

> « Diagnostiquer l'obésité semble facile au premier abord : en réalité, certains individus sont obèses qui ne s'en doutent pas et il est parfois délicat d'évaluer le degré de cette obésité »[112].

Cette évaluation de l'obésité s'effectue par l'examen médical, passant par l'esthétisme et la perception de l'observateur afin d'identifier les « symptômes relevant de l'obésité », chez les patients ne pouvant être dévêtus en observant le « double menton » ainsi que les mains[113] ou bien lorsque ceci est possible un examen nu :

> « On examinera le sujet dans son ensemble, sa silhouette, on lui fera lever les bras et les jambes et on pratiquera des plis dans les diverses régions pour apprécier l'épaisseur du pannicule adipeux.
> Les régions qu'on doit examiner surtout sont les suivantes :
> - Région de la face : épaisseur de la joue et boule graisseuse de Bichat ;
> - Épaisseur de la région de la nuque. Aisselle ;
> - Creux sus et sous-claviculaire ;
> - Région dorsale du bras ;
> - Abdomen : ventre en besace, ventre de batracien (examen couché et debout) ; gâteau ombilical ;
> - Région lombaire ;
> - Région fessière ;
> - Région du triangle de Scarpa.
> - Membre inférieur et mollet ont parfois une consistance spéciale due à l'infiltration profonde des muscles : "comme injectés à la paraffine". On constate une translation en masse autour de l'os »[114].

À ces critères subjectifs s'ajoutent des critères d'objectivation à caractère scientifique. On distingue plusieurs méthodes de calcul afin de déterminer si le sujet est obèse ou non. Par exemple, la méthode du professeur Bouchard consiste à déterminer le degré de l'obésité à partir du kilogramme d'albumine fixe :

> « Il compare l'homme à un cylindre ayant pour hauteur la taille de l'individu, pour masse la masse de l'individu et considère par la superposition d'un certain nombre de tranches de 1 décimètre de hauteur. […] c'est le segment anthropométrique. Au moyen de tables, le professeur Bouchard a indiqué les segments moyens : ces segments constituent des

[112] *Ibid.*, p. 225.

[113] *Ibid.*, p. 226. : « L'engraissement des mains étant tardif, lorsqu'il existe on peut affirmer l'obésité ».

[114] *Ibid.*, p. 226-227.

valeurs moyennes par rapport à la taille, et au poids qui semble normal par rapport à cette taille »[115].

L'incidence de l'obésité est étroitement liée à l'usage plus systémique des statistiques[116]. Dans les années 1830, le statisticien belge Quételet établit une table du poids idéal qui sera redéfini par Charles Bouchard à la fin du XIXe siècle (Figure 1.1). Cette table comporte le poids estimé comme « normal » pour un sujet selon les âges. Ainsi, il s'agit de comparer le poids du patient qui se présente au médecin avec cette table en faisant correspondre avec le poids d'un sujet considéré comme « normal » de mêmes âges et de mêmes tailles.

TABLE DE QUÉTELET

AGE	HOMMES		FEMMES	
	Hauteur.	Poids.	Hauteur.	Poids.
	m.	kg.	m.	kg.
0.	0,500	3,20	0,490	2,91
1 an	0,698	9,45	0,690	8,99
2 ans	0,771	11,34	0,780	10,67
3 —	0,864	12,47	0,852	11,79
4 —	0,928	14,23	0,915	13,00
5 —	0,988	15,77	0,974	14,36
6 —	1,047	17,24	1,103	16,01
7 —	1,105	19,10	1,146	17,54
8 —	1,162	20,76	1,181	19,08
9 —	1,219	22,65	1,195	21,36
10 —	1,275	24,52	1,249	23,52
11 —	1,330	27,10	1,299	25,65
12 —	1,385	29,82	1,353	29,82
13 —	1,439	34,38	1,403	32,94
14 —	1,493	38,76	1,453	36,70
15 —	1,546	43,62	1,499	40,39
16 —	1,594	49,67	1,535	43,57
17 —	1,634	52,85	1,555	47,31
18 —	1,658	57,85	1,584	51,03
20 —	1,674	60,06	1,572	52,28
25 —	1,680	62,93	1,577	53,28
30 —	1,684	63,65	1,579	54,33
40 —	1,684	63,67	1,579	55,23
50 —	1,674	63,46	1,536	56,16
60 —	1,639	62,94	1,516	54,30
70 —	1,623	59,52	1,514	51,51

Figure 1.1.Table de Quetelet telle qu'elle apparaît dans un manuel de 1912[117].

[115] *Ibid.*, p. 228-229.

[116] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 197. : « Dans les années d'avant-guerre, quelques chercheurs de pointe avaient insisté sur la nécessité d'appliquer les méthodes et le savoir statistiques à la recherche clinique, soutenant que la variabilité des phénomènes morbides exigeait une assistance de ce type. »

[117] J. P. E. CASTAIGNE et F. RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité*, *op. cit.*, p. 232.

L'usage de cette méthode est fortement corrélé à la logique assurantielle en plein essor[118]. En effet, outre le fait d'identifier les porteurs d'obésité, cela permet également aux compagnies d'assurances de pouvoir estimer l'espérance de vie de leurs clients et ainsi calculer quel sera le coût de leur cotisation assurantielle.

Par ces méthodes, il s'agit d'objectiver les critères de diagnostic de l'obésité, permettant d'établir clairement un seuil à partir duquel celle-ci devient pathologique pour la santé du patient. Les assurances telles que la *Metropolitan Life Insurance Comapany* ont d'ailleurs participé à l'établissement des standards de diagnostic de l'obésité en établissant une table de poids souhaitable (*Table of Desirable Weight*) en 1948[119].

Depuis le milieu des années 1980, c'est une adaptation de cette méthode de calcul qui s'est imposée comme la clé du diagnostic de l'obésité : l'indice de masse corporelle (IMC)[120]. Le rapport du poids (en kilogramme) sur la taille au carré (en mètre) donne l'indice qu'il faut comparer avec une table d'indice de masse corporelle. Ces valeurs « normales » sont révisées jusque dans les recommandations actuelles de la Haute autorité de santé, une personne est obèse lorsque son indice de masse corporelle (IMC) est supérieur ou égal à 30 (Figure 1.2).

---

[118] G. VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras*, *op. cit.*, p. 266. : « Plus sérieuses sont les statistiques de mortalité « obésique », brusquement calculées dès le début du siècle, en Amérique du Nord d'abord, en Europe ensuite, par les compagnies d'assurance, en particulier. Huit catégories sont ainsi prises en compte par les sociétés américaines d'assurance sur la vie dès les années 1910 : tarifs répercutant tout écart à la normale selon une échelle allant de 12 kg en dessous de la norme à 23 kg au-dessus. La grille n'est pas directement appliquée en France mais, reprise avec quelque retard par les magazines, elle familiarise avec les progressions, installe le thème des chiffres et des degrés » ; P. N. STEARNS, *Fat history*, *op. cit.*, p. 48. ; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 2. : « Au début du XXème siècle, l'analyse des données relatives aux assurances-vie indiquait que l'obésité était associée à un risque de décès accru ».

[119] W.B. KANNEL et T GORDON, « 3. Obesity and Cardiovascular Disease. The Framingham Study », *in* William L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 24-51 ; R RICHARD et M DE CASSERES, « 6. The Problem of Obesity in Developing Countries: Its prevalence and Morbidity », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 74-84.

[120] A. GÉLOËN, « Le corps gras », *op. cit.*, p. 20-21 ; Jean-Pierre POULAIN, « La mesure complexe de l'obésité », *in Sociologie de l'obésité*, Paris, PUF, 2009, p. 173-194. ; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Obésité*, *op. cit.*, p. 8. : « L'indice de masse corporelle (IMC) constitue la mesure la plus utile, même si elle est grossière, de l'obésité dans une population. On peut l'utiliser pour estimer la prévalence de l'obésité dans une population et les risques qui y sont associés. »

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Table d'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. IMC (kg/m²) = poids (kg) / taille (m) x taille (m)

Taille (en mètres)	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110	112	114	116	118	120	122	124	126	128	130	132	134	136	138	140	142	144	146	148	150	152	154	156	158	160	162
2,10	14	14	15	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	34	35	35	36	36	37
2,08	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	37
2,06	14	15	15	16	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38
2,04	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39
2,02	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40
2,00	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41
1,98	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41
1,96	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	39	39	40	40	41	41	42	42
1,94	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	43	43
1,92	16	17	17	18	18	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44
1,90	17	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	42	42	43	43	44	44	45
1,88	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	31	31	32	32	33	33	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	40	40	41	41	42	42	43	44	44	45	45	46
1,86	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	31	31	32	32	33	34	34	35	35	36	36	37	38	38	39	39	40	40	41	42	42	43	43	44	45	45	46	46	47
1,84	18	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	31	32	32	33	34	34	35	35	36	37	37	38	38	39	40	40	41	41	42	43	43	44	44	45	45	46	47	47	48
1,82	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	31	32	33	33	34	34	35	36	36	37	37	38	39	39	40	40	41	42	42	43	43	44	45	45	46	46	47	48	48	49
1,80	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	31	32	33	33	34	35	35	36	36	37	38	38	39	40	40	41	41	42	43	43	44	44	45	46	46	47	48	48	49	49	50
1,78	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	33	34	35	35	36	37	37	38	39	39	40	40	41	42	42	43	44	44	45	45	46	47	47	48	49	49	50	50	51
1,76	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	34	34	35	36	36	37	37	38	39	39	40	41	41	42	43	43	44	45	45	46	46	47	48	48	49	50	50	51	52	52
1,74	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	34	34	35	36	36	37	38	38	39	40	40	41	42	42	43	44	44	45	46	46	47	48	48	49	50	50	51	52	52	53	54
1,72	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	34	34	35	36	37	37	38	39	39	40	41	41	42	43	43	44	45	45	46	47	47	48	49	49	50	51	51	52	53	53	54	55
1,70	21	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	35	36	37	37	38	39	39	40	41	42	42	43	44	44	45	46	46	47	48	48	49	50	51	51	52	53	53	54	55	55	56
1,68	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	35	36	37	38	38	39	40	40	41	42	43	43	44	45	45	46	47	47	48	49	50	50	51	52	52	53	54	55	55	56	57	57
1,66	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37	38	38	39	40	41	41	42	43	44	44	45	46	46	47	48	49	49	50	51	52	52	53	54	54	55	56	57	57	58	59
1,64	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37	38	39	39	40	41	42	42	43	44	45	45	46	47	48	48	49	50	51	51	52	53	54	54	55	56	57	57	58	59	59	60
1,62	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	37	38	39	40	40	41	42	43	43	44	45	46	46	47	48	49	50	50	51	52	53	53	54	55	56	56	57	58	59	59	60	61	62
1,60	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	38	39	40	41	41	42	43	44	45	45	46	47	48	48	49	50	51	52	52	53	54	55	55	56	57	58	59	59	60	61	62	63	63
1,58	24	25	26	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	38	39	40	41	42	42	43	44	45	46	46	47	48	49	50	50	51	52	53	54	54	55	56	57	58	58	59	60	61	62	62	63	64	65
1,56	25	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	39	40	41	42	43	44	44	45	46	47	48	48	49	50	51	52	53	53	54	55	56	57	58	58	59	60	61	62	62	63	64	65	66	67
1,54	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	40	40	41	42	43	44	45	46	46	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	61	62	62	63	64	65	66	67	67	68
1,52	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	40	41	42	42	43	44	45	46	47	48	48	49	50	51	52	53	54	55	55	56	57	58	59	60	61	61	62	63	64	65	66	67	68	68	69	70
1,50	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	41	42	43	44	44	45	46	47	48	49	50	51	52	52	53	54	55	56	57	58	59	60	60	61	62	63	64	65	66	67	68	68	69	70	71	72

Poids (en kg)

Classification de l'IMC[1]

	IMC en kg/m²
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité classe I	30-34,9
Obésité classe II (sévère)	35-39,9
Obésité classe III (massive)	≥ 40

1. World Health Organization. BMI classification 2004. <http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> [consulté le 30-06-2009].

Juillet 2009

Figure 1.2. Table d'indice de masse corporelle publié dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2009.

Cet indicateur, introduit précédemment et qui trouve son origine dans la table de Quetelet, à également pour objectif de différencier les types d'obésités qui sont classées en trois stades : obésité de classe I, obésité de classe II ou sévère, et enfin obésité de classe III ou massive.

Il apparaît que ces méthodes et outils de diagnostic participent activement à la définition de l'obésité et l'identification de l'« obèse », pour reprendre le terme que l'on retrouve dans les traités médicaux, les discours des instances sanitaires, des professionnels de santé ou encore des industriels du médicament.

3. L' « Obèse »

> *« Dans l'obésité, plus encore que dans toute autre affection, on ne peut faire état de généralité. Cette notion est particulièrement évidente à l'égard d'un état pathologique qui engage au plus haut point la personnalité même du sujet. C'est en approchant chaque malade dans sa singularité que le médecin pourra le traiter avec le maximum d'efficacité »*[121].

S'il est d'abord identifié à partir d'un indicateur se voulant universel, « l'obèse » incarne avant tout un patient souffrant non seulement physiquement, mais également psychiquement en raison de la stigmatisation grandissante que provoque cette maladie au sein de la société[122].

Entre les années 1940 et la généralisation du modèle de l'indice de masse corporelle, les méthodes de déterminations sont multiples et non normalisées, ce qui renforce les contours flous dans le diagnostic[123].

Médicalement, l'obésité est principalement la résultante d'un excès de l'apport énergétique[124] qualifié de *diet induced obesity* (obésité induite par le régime alimentaire)

---

[121] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 47.

[122] Jean-Pierre POULAIN, « Chapitre 3. Sociologie de l'obésité : facteurs sociaux et construction sociale de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 17-25, p. 17.

[123] Jean-Pierre POULAIN, *Sociologie de l'obésité*, Paris, PUF, 2009, p. 174.

[124] Arnaud BASDEVANT, « Chapitre 5. Origines des obésités », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 33-45, p. 40 ; Chantal SIMON, « Chapitre 7. Alimentation, gain de poids et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 52-58.

généralement provoquée par un régime hypergras auquel s'ajoute un déficit de dépenses énergétiques[125]. Elle peut aussi être consécutive à un dysfonctionnement organique de cause génétique, prédisposant l'individu à développer une obésité. Cette approche héréditaire de l'obésité doit être couplée à l'environnement et aux habitudes de vie de l'individu[126]. L'obésité peut également être favorisée par des aspects psychologiques tels que les troubles du comportement alimentaire accompagnant également une anxiété ou un syndrome dépressif[127]. S'ajoute aux caractéristiques biologiques et médicales, les considérations sociales des patients comme en témoigne les travaux en sociologie de l'obésité.

En se penchant sur ceux qui concernent le profil sociologique des patients obèses, il apparaît qu'il existe une « distribution sociale des obèses adultes »[128]. Cette répartition des sujets obèses au sein de la population diffère selon les pays. Ainsi, dans les pays en développement, les obèses sont plutôt de haut niveau social alors que le phénomène s'inverse dans les pays développés[129]. L'obésité est due à une conjonction de facteurs qui ne sont pas uniquement biologiques, mais également environnementaux et sociaux[130].

---

[125] Jean-Michel OPPERT, « Chapitre 6. Sédentarité, inactivité physique et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 46-51 ; Yves SCHUTZ, « Chapitre 9. Dépense énergétique et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 68-74.

[126] Karine CLEMENT, « Chapitre 10. Déterminants génétiques de 'obésité humaine », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 83-89.

[127] Michelle LE BARZIC, « Chapitre 8. Les déterminants psychologiques de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 59-67 ; Régis COMBES, « Psychologie de l'obèse », *La Médecine Praticienne*, 1976, n° 629, p. 27-30.

[128] J.-P. POULAIN, « Chapitre 3. Sociologie de l'obésité : facteurs sociaux et construction sociale de l'obésité », *op. cit.*, p. 18. Voir aussi J.-P. POULAIN, *Sociologie de l'obésité*, *op. cit.* ; D. LE BRETON, N. POMAREDE, G. VIGARELLO, B. ANDRIEU et G. BOETSCH, *Corps en formes*, *op. cit.*

[129] J.-P. POULAIN, « Chapitre 3. Sociologie de l'obésité : facteurs sociaux et construction sociale de l'obésité », *op. cit.*, p. 18. « Dans les sociétés en développement, les obèses (femmes et hommes) se rencontrent sur le haut de l'échelle sociale. Ce phénomène s'explique, pour une part, par la disponibilité alimentaire plus grande et la plus faible activité physique de ces groupes sociaux, mais repose également sur une valorisation sociale des corpulences fortes. Dans les sociétés développées, la situation s'inverse : les obèses se retrouvent plus fréquemment dans les couches populaires. Ce phénomène est très net pour les femmes et moins marqué pour les hommes ».

[130] Pour reprendre les termes de Robert Aronowitz, « la prédisposition à la maladie n'est pas l'unique caractéristique de l'individu, ses interactions avec des groupes sociaux et avec l'environnement en sont d'autres », R. A. ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, *op. cit.*, p. 268.

Il convient de se pencher sur cette lecture médicale des pathologies en termes de « facteurs de risques », c'est-à-dire quels sont les phénomènes identifiés comme pouvant, à plus ou moins long terme, favoriser la survenue de certaines pathologies. Ce détour est nécessaire pour comprendre les motivations des industriels du médicament concernant la recherche pharmacologique dans le domaine de l'obésité, mais aussi dans celui des troubles du métabolisme qui y est étroitement lié.

B. Épidémiologie et facteurs de risques comme moteur de changement du regard sur les effets du surpoids et leurs modalités de traitement

> *« Il est bien démontré aujourd'hui que l'excès de poids abrège la durée de vie en favorisant un certain nombre d'altérations organiques. »*[131].
>
> *« Si l'obésité doit être considérée comme une maladie à part entière, elle est également un des principaux facteurs de risque d'autres maladies non transmissibles telles que le DNID [diabète non insulino-dépendant] et la cardiopathie coronarienne au même titre que le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie »*[132].

Au-delà des considérations esthétiques et diététiques induisant un changement de regard sur l'obésité, on assiste ainsi à un changement d'échelle de la prise en compte des effets des pathologies qui en découlent. À partir des travaux d'épidémiologie menés dès la fin des années 1950, une nouvelle manière de percevoir et de concevoir les maladies émerge[133] celle-ci passe par l'« approche des facteurs de risques »[134] :

---

[131] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 62.

[132] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 43.

[133] Voir notamment R. A. ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, *op. cit.* ; Élodie GIROUX, « Épidémiologie des facteurs de risque : genèse d'une nouvelle approche de la maladie » Thèse de doctorat, Université Panthéon-Sorbonne, Paris, 2006 ; Élodie GIROUX, « Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham », *Revue d'histoire des sciences*, 2012, Tome 64, n° 2, p. 297-318.

[134] R. A. ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, *op. cit.*, p. 225. : « Ce que j'appelle « l'approche facteurs de risque » recouvre un ensemble de présupposés qui ne sont ni contestés, ni même énoncés parfois, mais qui sont partagés par les autorités sanitaires, les chercheurs, les cliniciens et les profanes, sur la façon dont les individus contribuent à leur maladie et, partant, sur ce qui mérite une étude poussée et une intervention. Je soutiens que cette approche, du fait même qu'elle est un modèle de compréhension de la maladie non contesté, implicite, mal défini, et très souvent

> « L'émergence de l'approche facteurs de risque constitue un important développement dans l'histoire intellectuelle et sociale de la médecine, représentant le style spécifique d'une génération dans la façon de concevoir et de rechercher les prédispositions et la contribution individuelles à la maladie. L'approche facteurs de risque est un reflet de notre perspective culturelle globale, laquelle présente maintes contradictions. D'une part, nous nous intéressons à l'individu, désigné comme le responsable de la maladie. De l'autre, nous partageons de nombreuses restrictions post-modernes, postérieures à la théorie des germes, sur les modèles réductionnistes de la malade. L'approche facteurs de risques est aussi le reflet de notre morbidité, caractérisée par l'écrasante prévalence clinique et démographique des maladies chroniques et dégénératives »[135].

Cette nouvelle conception se construit, avec en figure de proue, le rôle de certains facteurs de risques favorisant la survenue des maladies cardiovasculaires où l'obésité apparaît comme élément central dès les premiers résultats de l'étude de Framingham (*Framingham Heart Study*)[136]. Cette étude de cohorte, portant le nom de la ville du Massachusetts dans laquelle elle est conduite, marque un tournant dans la manière de considérer les maladies cardiovasculaires et leurs liens avec l'obésité. Ce type d'approche épidémiologique[137] change radicalement la manière de concevoir les maladies cardiovasculaires, introduisant — comme c'est le cas depuis l'essor de l'épidémiologie à partir milieu du XIXe siècle[138] — une individualisation du risque et

---

invisible, a eu une grande influence sur un certain nombre de pratiques et de politiques de santé, sans être pour autant soumise à un débat ou une analyse explicites ».

[135] *Ibid.*, p. 226.

[136] *History of the Framingham Heart Study*, https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php, consulté le 9 décembre 2016 ; É. GIROUX, *Épidémiologie des facteurs de risque*, *op. cit.* ; É. GIROUX, « Origines de l'étude prospective de cohorte », *op. cit.*

[137] « Épidémiologie », *in Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement*, Paris, Presses de Sciences Po, 2015, p. 119-124, p. 119. : « L'épidémiologie est définie aujourd'hui comme l'étude des facteurs qui influent sur la santé des populations, s'appuyant sur la détermination et l'analyse de la répartition, de la fréquence et de la gravité d'une maladie parmi les groupes d'individus ».

[138] Voir Luc BERLIVET, « Déchiffrer la maladie », *in* Jean-Pierre DOZON et Didier FASSIN (dir.), *Critique de la santé publique: une approche anthropologique*, Paris, Éditions Balland, 2001, p. 75-102. Celui-ci distingue trois types d'épidémiologie : « L'*épidémiologie descriptive* cherche à appréhender aussi précisément que possible les différents paramètres (mortalité, morbidité, handicaps, etc.) permettant de caractériser et de comparer les états de santé de populations vivant sur des territoires parfois très éloignés. Elle intéresse tout particulièrement les administrations de la santé et les planificateurs en tous genres. L'*épidémiologie explicative*, parfois aussi dénommée analytique ou encore étiologique, s'attache quant à elle à identifier les causes de pathologies diverses. Les épidémiologistes mettent en œuvre des

une responsabilisation des comportements individuels s'articulant à une échelle collective par la mise en place d'actions de santé publique et de prévention à grande échelle, notamment en raison de l'impact économique des maladies sur l'individu et la société[139].

L'étude prospective de Framingham s'organise entre 1947 et 1949, s'inscrivant dans un programme de santé publique concernant les maladies cardiovasculaires[140] qui représentent une cause majeure de mortalité[141]. Le recrutement de la cohorte initiale de 5209 habitants de Framingham, âgés de 28 à 62 ans, s'effectue entre 1948 et 1952[142]. L'intérêt d'une telle cohorte réside dans le fait de disposer d'une population variée et non sélectionnée, se voulant ainsi la plus représentative possible de la population américaine. Ceci apparaît, pour l'équipe de chercheurs menant l'étude, comme fondamental, permettant d'inclure des personnes malades comme des personnes en bonne santé[143]. Depuis 1948, les sujets de l'étude sont examinés tous les deux ans. En 1971, la seconde génération est incluse, il s'agit des enfants des participants initiaux ainsi que leur conjoint, quant à la troisième génération, elle intègre l'étude en 2002[144].

---

techniques d'enquêtes afin d'identifier et de mesurer l'influence relative de divers facteurs. L'*épidémiologie évaluative*, enfin, permet d'apprécier les résultats des actions publiques de santé sur une population. Il peut aussi bien s'agir d 'évaluer l'efficacité d'un dispositif de soin, ou de prévention. » (p.76-77)

[139] « Épidémiologie », *in Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement*, *op. cit.*, p. 119. : « Alors que l'épidémiologie comme savoir statistique des maladies, des troubles et des états sanitaires s'est construite comme une science des populations, son essor comme discipline reine de la santé publique et son institutionnalisation comme savoir de gouvernement débouchent sur une attention plus manifeste aux facteurs individuels de risque, ainsi qu'à une individualisation des causes des pathologies et des politiques de santé mises en œuvre pour les gérer. » ; R. A. ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, *op. cit.*, p. 238. : « Les facteurs de risque sont un aspect central de la santé publique moderne et des stratégies financières visant à prédire et gérer la variation individuelle dans la prédisposition et l'expérience de la maladie ».

[140] É. GIROUX, *Épidémiologie des facteurs de risque*, *op. cit.*, p. 216. : « Le programme global combinait un projet de surveillance plus orienté vers l'éducation [cardiac control program] et une étude épidémiologique et de recherche de cas [case-finding] ».

[141] D'après Harry Marks, « En 1950, les maladies cardiovasculaires et les maladies du système circulatoire représentent près de 40 morts sur 100 enregistrées par le système de statistiques de mortalité des Etats-Unis » H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 235. J. DECOURT et M. PERIN, *L'obésité*, *op. cit.*, p. 103.: « Les maladies cardio-vasculaires sont une des causes principales de la mort dans l'ensemble de la population ; mais dont l'obésité paraît ainsi augmenter la fréquence, la précocité et la gravité. »

[142] Syed S. MAHMOOD, Daniel LEVY, Ramachandran S. VASAN et Thomas J. WANG, « The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective », *Lancet*, 2014, vol. 383, n° 9921, p. 999-1008, p. 5.

[143] T. R. DAWBER, G. F. MEADORS et F. E. MOORE, « Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study », *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 1951, vol. 41, n° 3, p. 279-281.

[144] *History of the Framingham Heart Study*, https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php, *op. cit.*

Les premiers résultats sont publiés en 1957, décrivant une corrélation entre hypertension, obésité, hypercholestérolémie et augmentation du risque de survenue des maladies coronariennes[145]. Cette publication s'attache également à présenter la prévalence des pathologies cardiaques au sein de la population étudiée, mais surtout son évolution sur les premières années de l'étude. Dans l'objectif d'identifier les « populations à risque ». Une telle approche épidémiologique vise à identifier la probabilité qu'un individu souffre de maladies cardiaques en fonction non seulement de ses caractéristiques biologiques, mais également environnementales et sociales. Elle participe également à l'identification de « comportements à risque », cette notion de « risque » reposant ici sur « une construction scientifique qui porte sur des populations et qui permet de caractériser le poids de facteurs spécifiques dans les variations des états de santé »[146].

Dans l'étude de Framingham, plusieurs indicateurs biologiques sont contrôlés, dont le taux de cholestérol, pour le sociologue Pierre-Marie David, « c'est ainsi que l'hypertension et le cholestérol ont été plus directement reconnus comme des facteurs associés aux problèmes cardiovasculaires »[147].

Cette nouvelle lecture des pathologies cardiovasculaires comme résultantes d'une conjonction de plusieurs facteurs les favorisant, permet de reconsidérer l'obésité pas uniquement comme une pathologie clairement circonscrite, mais comme un syndrome complexe, aux contours flous, à l'origine d'un éventail de pathologies chroniques ayant elles-mêmes une incidence sur les maladies cardiovasculaires :

> « L'obésité est un facteur de risque majeur de maladies chroniques. Les risques cardiovasculaires sont multipliés par trois. L'obésité est un facteur de risque de l'hypertension artérielle. La tension artérielle augmentant

[145] Thomas R. DAWBER, Felix E. MOORE et George V. MANN, « II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study », *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 1957, vol. 47, 4 Pt 2, p. 4-24. Le terme utilisé est *arteriodclerotic heart disease* que l'on peut également traduire par maladie cardiaques athérosclérotiques ou maladies coronariennes athérosclérotiques. Pour plus de détails sur l'artériosclérose voir H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 238-245.

[146] Marcel CALVEZ, « La construction culturelle des risques de santé », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 513-519, p. 514-515.

[147] Pierre-Marie DAVID, « Cholestérol, Statines et prévention. Apogée et chute de médicaments miracles », *in* Johanne COLLIN et Pierre-Marie DAVID (dir.), *Vers une pharmaceuticalisation de la société ? Le médicament comme objet social.*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2016, p. 173-191, p. 180.

> avec le poids, on retrouve trois fois plus d'hypertendus chez les sujets obèses que chez les autres. L'athérome (ou dépôts de graisse dans les artères des personnes obèses) expose aux complications cardiaques telles que l'infarctus du myocarde, ou cérébrales provocant l'accident vasculaire cérébral (risque multiplié par 2 chez les sujets obèses). Plus la quantité de graisses dans le corps est importante plus l'organisme a besoin d'insuline pour utiliser le glucose. Au-delà d'un seuil, la production d'insuline est dépassée et apparaît alors le diabète de type II. 80 % des diabétiques de type 2 sont obèse. À cause de la gêne physique provoquée par l'excès de tissu, l'obésité provoque des apnées du sommeil qui sont des pauses respiratoires durant 5 ou 10 secondes. »[148]

Ainsi, l'obésité n'est plus seulement vue comme une pathologie, mais comme un syndrome dont découle un ensemble d'affections principalement les troubles du métabolisme (diabète, hypercholestérolémie, hyperuricémie…) ayant des incidences sur la survenue des maladies cardiovasculaires. Par ce changement de conception et d'échelle de personnes concernées, il ne s'agit pas seulement de traiter l'obésité en tant que telle, en agissant sur une perte de poids, mais également de réguler le métabolisme glucido-lipidique[149] :

> « Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de basse densité apo-B (LDL-apo-B) augmentées. […] L'association fréquente de l'obésité avec d'autres facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire est bien établie. On a donné à ce groupe de facteurs plusieurs noms, notamment syndrome X et syndrome métabolique. Il n'y a pas de définition internationale de ce syndrome, mais, sur le plan pratique, il se définit par la présence d'au moins deux des symptômes suivants :
> Diminution de la tolérance au glucose ;
> Augmentation de la tension artérielle ;
> Hypertriglycéridémie et HDL cholestérol bas ;
> Résistance à l'insuline ;
> Obésité androïde.

---

[148] A. GELOËN, « Le corps gras », *op. cit.*, p. 23-24.

[149] W. B. KANNEL et T. GORDON, « 3. Obesity and Cardiovascular Disease. The Framingham Study », *op. cit.* ; Jean TREMOLIERES, « Traitement clinique de l'obèse », *La Presse Médicale*, 1964, vol. 72, n° 7, p. 401-402, p. 401. : « Pour le médecin, l'obèse est : 1° celle qui se trouve trop grosse et dépasse en fait les gabarits décents pour une fille de Vénus ; 2° le malade qui présente un diabète, une hypertension, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, curables par réduction pondéral ».

> [...] Chaque élément de ce syndrome augmente le risque de maladie cardio-vasculaire, mais, associés, ils interagissent en synergie pour accroître encore ce risque »[150].

Cette nouvelle compréhension de l'obésité comme une maladie corrélée à d'autres éléments qui, par leur écart à la norme fixée – comme nous pouvons le voir sur un bilan sanguin par exemple où ces taux sont compris entre deux valeurs limites – font d'un individu étiqueté comme « polysurchargé », sans symptômes apparents ni plaintes, une personne à risque de devenir malade. Et pour Pierre-Marie David :

> « Cette construction du cholestérol en tant que facteur de risque dépasse le cadre médical de la physiologie. Seules les compagnies d'assurance étaient susceptibles de payer pour une telle étude. En fait, le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire est un produit de la « volonté de savoir » des compagnies d'assurances. Une des conséquences principales de cette biopolitique du risque est alors l'utilisation de statistiques comme outils politiques pour produire des consensus, ou des controverses, dans un domaine où les lobbys travaillent à défendre leur part de marché »[151].

Il convient désormais, sur la base des jalons posés, d'étudier plus précisément qui est cet individu et comment il est identifié, en se détachant d'une cohorte relativement abstraite comme celle de l'étude de Framingham cherchant une représentativité à l'échelle populationnelle.

Cette définition du sujet « à risque », en surpoids qu'il faut traiter soit directement pour son obésité, soit pour les pathologies connexes qu'il est susceptible de développer, de même que l'identification de ses déterminants socio-économiques permettront dans le chapitre 3 de s'intéresser de plus près aux utilisateurs effectifs, les usagers du benfluorex.

La nécessité d'une perte de poids s'impose généralement par souci des effets de l'obésité sur la santé, mais bien souvent la motivation des individus réside dans la volonté de s'extirper d'une situation de mal-être et de stigmatisation dont ils sont victimes[152]. Cette motivation est

---

[150] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 59-60.

[151] P.-M. DAVID, « Cholestérol, Statines et prévention. Apogée et chute de médicaments miracles », *op. cit.*, p. 180.

[152] G.A. BRAY, P LEY, John YUDKIN, Johanna DWYER, J. F. MUNRO, W.J.H BUTTERFIELD, J.T SILVERSTONE, J.S. GARROW et F QUAADE, « 23. Treatment of Obesity: Round Table Discussion », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.),

d'ailleurs l'un des points de départ d'une action thérapeutique de l'obésité[153]. D'après le sociologue et anthropologue Jean-Pierre Poulain, la stigmatisation se définit comme « un processus de discréditation et d'exclusion qui touche un individu considéré comme "anormal", "déviant", etc. », celle-ci pouvant entraîner une « altération de l'image de soi »[154]. Comme évoqué précédemment, la perception négative de l'obésité est encouragée par la presse féminine et les codes du monde de la mode. Cette image du surpoids dans la société motive ainsi les individus à recourir à diverses méthodes leur permettant de se « battre »[155] afin de maigrir. Il s'agit désormais de détailler différentes méthodes de prise en charge du surpoids et de l'obésité.

II. « L'obésité "ne fait plus le poids" »[156] : les traitements de l'obésité à partir des années 1960

A. « Soigner » l'obésité et les troubles métaboliques : entre prévention et traitement

> *« Ne correspondant plus aux critères esthétiques des siècles passés (ce qui somme toute, ne serait pas si grave), démasquée quant à son potentiel pathologique, remplacée par d'autres symboles de réussite, l'obésité "ne fait plus le poids". Il est donc nécessaire de la combattre »*[157].

Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 353-366.

[153] *Ibid.*, p. 354. : « Le bon moment pour traiter l'obésité est quand le patient est prêt à être traité » (traduction personnelle) : «The time to treat obesity is when the patient are ready to be treated» ; J. TREMOLIERES, « Traitement clinique de l'obèse », *op. cit.*, p. 401. : « Il faut faire le bilan des forces en présence. Pourquoi l'obèse veut-il maigrir et quelles forces le portent vers le manger ? [...] Le médecin doit valoriser les motifs positifs et contrecarrer les autres. On ne peut pas traiter un obèse s'il n'a pas une détermination suffisante. »

[154] J.-P. POULAIN, « Chapitre 3. Sociologie de l'obésité : facteurs sociaux et construction sociale de l'obésité », *op. cit.*, p. 20.

[155] Cette idée de « bataille » à livrer contre l'obésité se retrouve dans le discours des individus en surpoids. À titre d'exemple on peut citer le témoignage d'une patiente traité par Mediator® dans le documentaire Anne RICHARD, *L'affaire du Mediator*, Public Sénat, 2011. En effet, Céférina Cordoba explique en montrant une vidéo de son passage dans une émission télévisée en 1995 : « Je faisais entre 50 et 55 kilos et heu... jme suis battue toute ma vie pour ça. Parce que nous on avait une mère, qui, qui faisait 120 kilos donc heu ça a été notre hantise de devenir comme elle quoi. Donc heu quand je me suis retrouvée avec 20 kilos de plus, ça a été... mortel quoi ». (0:07:07 - 0:07:31)

[156] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 7.

[157] *Ibid.*

L'évolution du regard sur l'obésité s'articule avec à l'évolution des moyens de prise en charge de la maladie d'une part à l'échelle globale, avec les actions de prévention, mais également à l'échelle individuelle. Ainsi, la lutte contre l'obésité s'organise dans plusieurs directions : d'abord la prévention et la prise en charge de la maladie qui peut être nutritionnelle ou thérapeutique. L'intérêt de prévenir le risque qu'une maladie survienne, par une adaptation des comportements n'est pas un phénomène récent[158], elle ne constitue néanmoins pas l'approche principale dans le cas de l'obésité. C'est principalement l'objet du rapport faisant suite à la consultation de l'OMS de 1997 concernant l'obésité et publié en 2003 sous le titre : *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale*[159]. Ce rapport établi que la stratégie de prévention et de prise en charge pour « faire face au problème »[160] que constitue l'obésité doit s'axer sur :

> « Les éléments de l'environnement social, culturel, politique, physique et structurel qui ont une incidence sur le poids des membres de la communauté ou de la population générale ; Les modalités et les programmes permettant de s'occuper des sujets et des groupes qui sont particulièrement vulnérables face à l'obésité et à sa morbidité associée ; Les protocoles de prise en charge des sujets déjà obèses »[161].

Cette volonté qu'illustre le dicton « mieux vaut prévenir que guérir » est ici détaillée dans un rapport de cette organisation. D'après Patrick Peretti-Watel et Jean-Paul Moatti :

> « La prévention a l'ambition de nous aider à vivre plus longtemps et mieux. Elle vise à conjurer les principaux risques de l'existence – la maladie, la

---

[158] J. COLLIN et P.-M. DAVID, *Vers une pharmaceuticalisation de la société ?, op. cit.* : Dans l'introduction de leur ouvrage, Johanne Collin et Pierre-Marie David expliquent que « plusieurs auteurs ont analysé l'élargissement du regard médical de la clinique à la population avec l'institutionnalisation de la santé publique et l'essor de l'épidémiologie et de la médecine préventive et prédictive depuis le premier tiers du XXe siècle [...]. Ils ont notamment montré comment cela a entraîné une reconceptualisation du couple santé-maladie non comme une variable dichotomique mais comme une variable continue entre deux états. [...] À travers cette transition épidémiologique, en effet, le regard de la médecine préventive et de la santé publique se pose en amont du développement de la maladie pour cibler l'individu ou la population à risque de développer la maladie, le malade en devenir en quelques sortes. L'intensification du discours public sur le risque et l'abaissement des seuils de tolérance face aux dysfonctionnements corporels conduisent ainsi à l'élargissement des usages et des indications thérapeutiques. » (p.7)

[159] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité, op. cit.*

[160] *Ibid.*, p. 171.

[161] *Ibid.*, p. 172.

> mauvaise santé, le vieillissement, la mort prématurée. Car la notion de risque est constitutive de l'idée de prévention. Prévenir, c'est diminuer un certain nombre de risques ; c'est estimer la probabilité qu'un événement funeste survienne pour tenter de la faire tendre vers zéro »[162].

Ces derniers définissent la prévention comme « l'ensemble des actions qui visent à réduire le nombre et la gravité des problèmes de santé au sein d'une population donnée »[163] dont l'objectif est :

> « De restaurer l'autonomie des individus, leur capacité de décision et de maîtrise de soi, ainsi que leur confiance dans l'exercice de ces capacités. Autrement dit, la prévention s'est donnée pour mission d'éduquer l'homme pour qu'il ressemble davantage au calculateur autonome rationnel, soucieux d'optimiser ses conduites afin de préserver son espérance de vie »[164].

C'est là tout l'argument soutenu par le rapport de l'OMS. Il s'agit de prévenir les risques associés à l'obésité tant sur le plan individuel que collectif, en resserrant la focale sur l'impact économique de la maladie pour la société. La prévention a ainsi pour objectif, par des recommandations effectuées à un niveau supra-étatique de modeler ou remodeler des comportements individuels, afin de minimiser les risques sanitaires et économiques qui y sont liés et ainsi de pouvoir réduire certains facteurs de risques. Cette volonté de prévention s'explique aussi par une volonté de minimisation du risque sanitaire que représente l'obésité ainsi que son impact économique[165]. Les recommandations de l'OMS sont présentées dans ce rapport comme les piliers d'un temple grec de la prise en charge efficace de l'obésité comme l'illustre la Figure 1.3.

---

[162] Patrick PERETTI-WATEL et Jean-Paul MOATTI, *Le principe de prévention : le culte de la santé et ses dérives*, Paris, Éditions du Seuil, 2009, p. 7.

[163] *Ibid.*, p. 9.

[164] *Ibid.*, p. 12.

[165] À ce titre, le rapport de l'OMS précise (page 86 de son rapport) que « les coûts économiques du surpoids et de l'obésité constituent des problèmes importants pour les prestateurs de soins de santé comme pour les responsables de l'élaboration des politiques » de trois ordres : les « coûts directs », les « coûts d'opportunité » (sur le plans social et personnel) et les « coûts indirects » associés à « la perte de production due à l'absentéisme et à un décès prématuré ». Pour plus de détails à ce sujet voir le chapitre dédié dans le rapport ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 86-110.

Figure 1.3.Illustration issue du rapport de l'OMS sur l'obésité de 2003 intitulé « Poids-santé pour tous, une responsabilité partagée ».

Sur ce schéma, il apparaît que ces observations de l'OMS doivent être intégrées dans la prise en charge de la maladie à l'échelle nationale dont les représentants ont pour mission de responsabiliser tous les acteurs de la santé dans leur rôle face à cette « lutte » contre l'obésité en favorisant une adaptation du régime alimentaire fondé sur une approche diététique :

> « Il n'est pas de cure efficace de l'obésité sans une action persuasive faisant comprendre au malade que l'obésité n'est pas seulement une disgrâce esthétique, mais une véritable maladie menaçant sa santé et sa longévité et que le régime alimentaire est la base essentielle du traitement »[166].

L'axe thérapeutique reposant sur la modification du régime alimentaire et le contrôle de l'apport calorique est central dans le traitement de l'obésité depuis sa catégorisation pathologique. L'efficacité en est néanmoins limitée et les médecins ne sont pas nécessairement en accord sur la stratégie précise à adopter, par exemple dès 1912, dans un ouvrage consacré au traitement de l'obésité, du diabète et de la goutte[167] une importante variété de régimes différents sont recensés[168] : régimes très restrictifs sur l'apport d'aliments et de boissons, régimes réduisant l'apport des aliments solides, les régimes non prohibitifs (permettant au patient de manger et boire à sa convenance, l'obésité étant dépendante de troubles nerveux qu'il faut traiter) et enfin les régimes de réduction relative fondés sur la multiplication des repas. La multiplicité de ces régimes – dont les principes sont souvent contradictoires – laisse apparaître la difficulté de recourir à ce type de traitement pour « soigner » l'obésité et réduire les complications associées. Cette panoplie de régimes n'a cessé de croître et se trouve toujours en bonne position aussi bien dans la presse féminine que sur les étagères des librairies à la rubrique « santé » que dans les recommandations de l'OMS[169]. Par ailleurs, le marché de la minceur représente un marché de choix pour l'industrie agroalimentaire avec les produits diététiques de synthèse qui apparaissent dès les années 1960 accompagnant le phénomène de *lipophobie*[170] conduisant à privilégier les cuissons vapeur plutôt que les cuissons à base de graisses animales.

---

[166] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 75.

[167] J. P. E. CASTAIGNE et F. RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité*, *op. cit.*, p. 267.

[168] Régimes très restrictifs sur l'apport d'aliments et de boissons (régime de Dancel, régime d'Œrtel, régime d'Ebstein, régime de Dujardin-Beaumetz, régime de Bouchard, régime de Schweniger), régimes réduisant l'apport des aliments solides (régime de Kisch, régime de Mathieu, régime de Noorden, régime de Karell, régime d'Harvey Banting, régime de Debove, régime de Maurel, régime lacté), les régimes non prohibitifs (permettant au patient de manger et boire à sa convenance, l'obésité étant dépendante de troubles nerveux qu'il faut traiter) et enfin les régime de réduction relative fondé sur la multiplication des repas.

[169] Par exemple les régimes personnalisés légèrement hypocaloriques, les régimes pauvres en graisse, riches en glucides, régimes hypocaloriques sévères/modérés, régimes très basses calories.

[170] Jean-Pierre CORBEAU, « Les corps gras font sens ! », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 27-35, p. 33.

Dès le début du XXe siècle[171], on distingue deux types de prise en charge de l'obésité : le contrôle de l'apport calorique qui vient d'être détaillé ou bien les actions dites « adjuvantes » faisant intervenir par exemple l'activité physique ou bien les interventions médicales via le recours à des agents thérapeutiques ou à la chirurgie.

Le dernier espoir des patients dans le traitement de leur obésité repose sur le recours à la chirurgie. Ce traitement chirurgical de l'obésité reste recommandé en dernier recours dans les cas les plus graves d'obésité dite « morbide »[172]. Il existe deux grands types d'interventions : (1) la gastroplastie, qui a pour objectif de provoquer plus rapidement la satiété grâce à la création d'une petite poche dans la partie supérieure de l'estomac, qui va rapidement se dilater, pour réduire l'apport de nourriture (2) les courts-circuits intestinaux, également appelés *gastric bypass*, consistant à réduire la capacité de l'estomac et à réorganiser le circuit de la digestion[173]. Le recours à la chirurgie dans le traitement de l'obésité débute dans les années 1950 et se généralise dans les années 1970[174]. Ces interventions, lorsqu'elles entraînent des pertes de poids importantes sont généralement suivies d'une chirurgie plastique et reconstructrice ayant aussi bien des conséquences fonctionnelles que d'amélioration de l'image de soi pour le patient traité.

L'activité physique est un des traitements principaux de l'obésité, permettant d'augmenter les dépenses de l'organisme. Ce type de traitement vient en contrepoint de facteurs identifiés comme favorisant l'obésité : la sédentarité et la surnutrition[175], argument fort de l'OMS[176]. Ce type de prise en charge est généralement indissociable des régimes alimentaires permettant le contrôle de l'apport calorique ainsi que d'un suivi psycho-comportemental.

---

[171] J. P. E. CASTAIGNE et F. RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité*, *op. cit.*

[172] Jean-Luc BOUILLOT, Lydie PRAT-LARQUEMIN et Muriel COUPAYE, « Chapitre 36. Chirurgie de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 262-271, p. 262. : « La chirurgie doit être réservée aux obésités massives ou sévères avec comorbidités après échecs des thérapeutiques conventionnelles. »

[173] *Haute Autorité de Santé - Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte*, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte, consulté le 5 janvier 2017.

[174] F QUAADE, « 22. Untraditional Treatment of Obesity », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 338-352 ; J.-P. POULAIN, *Sociologie de l'obésité*, *op. cit.*, p. 160.

[175] J. P. E. CASTAIGNE et F. RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité*, *op. cit.*, p. 250.

[176] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité*, *op. cit.*, p. 76. : « Des études à court terme ont démontré qu'une perte de poids modeste améliorait nettement la plupart des conséquences néfastes de l'obésité ».

Bien souvent, le traitement qui reste celui privilégié par les patients — par le biais de l'intervention du médecin — reste tout de même le recours aux agents pharmacologiques permettant de traiter l'obésité. Celui-ci est principalement recommandé dans le traitement des obésités dites « réfractaires ». La réponse médicamenteuse est généralement privilégiée par les patients[177], cependant, celle-ci n'est pas la seule stratégie à devoir apporter, elle est recommandée en association avec un régime alimentaire adapté[178] :

> « L'essentiel du traitement est un régime restrictif obligeant le sujet à puiser dans ses réserves graisseuses pour couvrir ses besoins caloriques. […] Mais le régime doit être établi de façon à assurer, en dehors de la perte de graisse, l'équilibre physiologique des autres parties de l'organisme, avant tout une ration protidique suffisante. D'autre part, le médecin ne doit pas se contenter de le prescrire ; il faut aussi mettre en œuvre l'autorité et la persuasion nécessaires pour qu'il soit observé. La prescription des médicamentations adjuvantes peut être utile, notamment dans le but de réduire l'appétit »[179].

Cette argumentation est également présente du côté de l'industrie pharmaceutique elle-même. Dans le livret *Problèmes de l'obésité* destiné aux praticiens rédigé par les Laboratoires Servier, glissant habillement quelques publicités sur le Pondéral® (

Figure 1.4), anorexigène mis sur le marché en 1968, on peut lire qu'« il n'y a pas de médicament de l'obésité. C'est une des raisons du caractère indispensable de l'effort imposé au malade par le régime »[180].

---

[177] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 89. : « Il est certain qu'elles sont attendues avec espoir par la plupart des obèses. » ; J. TREMOLIERES, « Traitement clinique de l'obèse », *op. cit.*, p. 401. : « D'après notre expérience, diurétiques et anoréxiants, d'une part, ne donnent pas de résultats à long terme, d'autre part, sont néfastes, donnant au malade l'impression qu'une aide extérieure magique va pouvoir remplacer sa propre volonté ».

[178] G. A. BRAY, P. LEY, J. YUDKIN, J. DWYER, J. F. MUNRO, W. J. . BUTTERFIELD, J. . SILVERSTONE, J. S. GARROW et F. QUAADE, « 23. Treatment of Obesity: Round Table Discussion », *op. cit.*, p. 357.

[179] J. DECOURT et M. PERIN, *L'obésité*, *op. cit.*, p. 112.

[180] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 89.

Figure 1.4. Publicité pour le Pondéral® destinée aux médecins mettant en avant la sélection des propriétés pharmacologiques de la molécule par rapport à l'amphétamine[181].

Dès le début des années 1960, les dérivés amphétaminiques aux propriétés anorexigènes sont identifiés comme substance thérapeutique de choix dans le traitement de l'obésité – bien qu'insuffisantes. Cet aspect est détaillé plus spécifiquement dans la partie suivante. D'autres thérapeutiques sont prônées dans l'objectif d'une perte de poids dès le début du XXe siècle telles que les purgatifs ou bien l'usage de composés iodés, alcalins, de sérums hypertoniques (contenant du sulfate de soude, phosphate de soude, chlorure de sodium et de l'eau stérilisée) ou encore l'opothérapie[182] ovarienne ou hypophysaire par exemple[183]. Lorsque les dérivés d'amphétamines sont développés, les autres thérapeutiques possibles sont notamment l'usage de l'opothérapie thyroïdienne permettant d'augmenter les dépenses caloriques en s'approchant de l'hyperthyroïdie ou encore les médicamentations diurétiques pour initier ou « relancer » un amaigrissement[184] d'après certains, pour d'autres ce ne sont pas de véritables traitements de l'obésité dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'excès de masse graisseuse, mais « déshydratent »[185] le patient.

---

[181] Publicité introduite dans le guide d'information de poche *Problèmes de l'Obésité* édité par les laboratoires Servier et distribué aux médecins.

[182] « Traitement par des extraits de tissus, d'organes et surtout de glandes hormonales. » *Définitions : opothérapie - Dictionnaire de français Larousse*, http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/opoth%C3%A9rapie/56212, consulté le 26 janvier 2017.

[183] J. P. E. CASTAIGNE et F. RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité, op. cit.*, p. 277-278.

[184] *Problèmes de l'obésité, op. cit.*, p. 89-93.

[185] J. TREMOLIERES, « Traitement clinique de l'obèse », *op. cit.*, p. 401.

L'obésité repose principalement sur des modifications du comportement des patients et l'absence de traitement réellement efficace sur le long terme qui représenteraient peu de danger, en fait une maladie difficilement traitable. Les traitements ne permettent généralement pas à eux seuls de traiter l'obésité et doivent être associés à un régime alimentaire spécifique et une activité physique adaptés.

Au-delà des traitements de l'obésité tels que les anorexigènes, il est nécessaire de souligner l'importance de la médication destinée à la gestion des pathologies consécutives à un excès de poids important. Des traitements ont été développés, centrés, non pas sur la pathologie en elle-même, mais sur ses conséquences organiques, faisant le lit d'autres maladies.

En effet, l'approche en termes de facteurs de risques développée précédemment permet d'élargir le domaine des recherches pharmaceutiques d'une part, mais surtout, cette approche donne une légitimité aux actions de prévention, expliquant ainsi la réception favorable de cette théorie :

> « Il aurait été légitime de penser que la complexité et l'incertitude d'un modèle probabiliste, plurifactoriel de maladie constituerait un obstacle à une large diffusion des idées et des pratiques liées aux facteurs de risque. La principale raison du succès de ce modèle conceptuel complexe est sans doute qu'il rejoint la croyance traditionnelle chez les profanes et le corps médical que la prédisposition génétique d'un individu, son exposition à l'environnement et la permanence de ses choix comportementaux doivent affecter sa santé. À l'exception de l'histoire familiale, chacun des facteurs de risque les plus largement acceptés ayant émergé dans les années 60 pouvait potentiellement être modifié par le comportement individuel »[186].

Par ailleurs, un autre élément à prendre en considération est la modification de la perception de l'artériosclérose, sa survenue, sa corrélation avec les surcharges métaboliques et son lien avec les pathologies cardiaques – notamment dans les crises cardiaques. Celle-ci auparavant vue comme un facteur dégénératif dû au vieillissement est reconsidéré depuis la fin

[186] R. A. ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, *op. cit.*, p. 276.

des années 1940 comme un phénomène évitable[187]. À partir de là, des mesures préventives peuvent être envisagées :

> « En 1950, certains spécialistes suggéraient que le développement de l'artériosclérose pouvait être retardé, prévenu, voire inversé par l'adoption d'un régime hypocalorique et/ou hypolipidique »[188].

Le cholestérol se voit ainsi défini comme un ennemi qu'il faut combattre notamment par un recours au médicament. Et selon Pierre-Marie David :

> « En complément des préoccupations alimentaires croissantes, le cholestérol a également produit de fortes attentes sur certains types de traitements anticholestérol. La recherche d'une pilule magique s'est ainsi développée, alors qu'un potentiel commercial devenait de plus en plus clair, en ligne avec les connaissances scientifiques et un intérêt grandissant. Des tentatives plus ou moins réussies sont apparues pour développer des médicaments « anticholestérol » à partir de la fin des années 1950 »[189].

Ces maladies secondaires de l'obésité telles que le diabète, l'hypercholestérolémie ou encore l'hyperuricémie ont ouvert un spectre de recherche bien plus vaste pour les laboratoires pharmaceutiques et de ce fait, constituent pour les industriels, un marché beaucoup plus attractif. Ennemi qui « s'est défini, au-delà de la "physiologie individuelle", comme un facteur "de risque populationnel" »[190]. Contrairement aux traitements de l'obésité eux-mêmes, suivi sur un relativement court terme[191] (une fois l'objectif de perte de poids atteint le traitement médicamenteux[192] n'étant plus nécessaire), les traitements de fond ciblant ces maladies chroniques sont initiés puis poursuivis sur le très long terme, généralement jusqu'au décès du patient. Pour reprendre les termes de Johanne Collin et Pierre-Marie David :

---

[187] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 242.

[188] *Ibid.*, p. 242-243.

[189] P.-M. DAVID, « Cholestérol, Statines et prévention. Apogée et chute de médicaments miracles », *op. cit.*, p. 178.

[190] *Ibid.*, p. 179.

[191] G. A. BRAY, P. LEY, J. YUDKIN, J. DWYER, J. F. MUNRO, W. J. . BUTTERFIELD, J. . SILVERSTONE, J. S. GARROW et F. QUAADE, « 23. Treatment of Obesity: Round Table Discussion », *op. cit.*

[192] Il est important de différencier ici le traitement médicamenteux des traitements centrés sur l'adaptation des modes de vie (contrôle de l'apport calorique et activité physique) dans la mesure où ces derniers nécessitent d'être suivi sur le long terme dans l'objectif d'une perte de poids mais surtout de la durabilité de cette perte de poids.

> « Une fois que le problème de santé s'ancre dans l'imaginaire populaire et s'inscrit dans l'agenda de la santé publique, la promotion de sa solution, soit du médicament proposé, rehausse les attentes normatives de la population, oriente et façonne les dynamiques d'usage, et redéfinit, dans la foulée, les contours de l'entité ou de la catégorie nosographique »[193].

Antidiabétiques oraux, hypolipémiants, anticholestérols (tels que les statines commercialisées à partir des années 1980[194]), apparaissent comme le résultat de ce fractionnement pathologique et sont directement corrélés à une approche par les facteurs de risques : ces médicaments permettent de cibler spécifiquement les différents facteurs identifiés comme augmentant la morbidité et la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires. La coexistence de ces facteurs de risques par l'association de différents dysfonctionnements métaboliques entraîne alors une polymédicamentation chez les malades. On assiste alors à une tension pour les firmes pharmaceutiques entre volonté de mettre au point des molécules ciblées vers chacune des indications séparément ou bien mettre au point une molécule qui permettrait d'agir de manière globale sur le métabolisme.

Dans le cadre de ce travail, il convient de se pencher plus précisément sur l'intérêt suscité par la prise en charge de l'obésité au moyen d'agents thérapeutiques d'origine amphétaminique, car le benfluorex (Mediator®) au centre de cette étude appartient à cette classe thérapeutique et s'inscrit dans la démarche de mise au point de traitements des troubles du métabolisme.

B. L'apport des amphétamines comme « correcteur métabolique de l'obésité » : l'exemple des médicaments anorexigènes.

> *« Il n'est pas de médicament de l'obésité. C'est une des raisons du caractère indispensable de l'effort imposé au malade par le régime.*
> *Cependant le régime restrictif peut apparaître au début comme une épreuve insurmontable. C'est pourquoi certaines médications prennent une place pratique importante, soit en facilitant la perte de poids, soir en aidant le patient à supporter les restrictions alimentaires au début du traitement.*

---

[193] J. COLLIN et P.-M. DAVID, *Vers une pharmaceuticalisation de la société ?*, *op. cit.*, p. 8.

[194] P.-M. DAVID, « Cholestérol, Statines et prévention. Apogée et chute de médicaments miracles », *op. cit.*

Enfin, il est certain qu'elles sont attendues avec espoir par la plupart des obèses »[195].

L'histoire des amphétamines est fréquemment décrite dans la littérature en termes d'expansion et de déclin[196]. C'est à Berlin en 1887 que la première synthèse de la molécule de phénylisopropylamine, qui sera baptisée par la suite « amphétamine », est réalisée par le chimiste d'origine roumaine Lazar Edeleano[197] (Figure 1.5.a). Les effets pharmacologiques de la molécule sont identifiés à la fin des années 1920 lorsque Gordon Alles, chimiste américain, qui souhaite synthétiser de l'éphédrine (afin de traiter des allergies) constate que la structure de cette dernière est très proche de la molécule obtenue par Edeleano. En synthétisant la phénylisopropylamine, Alles envisage d'y apporter quelques modifications pour se rapprocher de l'éphédrine[198]. Il procède à une auto-expérimentation de la molécule et constate ses effets pharmacologiques[199]. En 1934, le laboratoire américain Smith, Kline & French (SKF)

---

[195] *Problèmes de l'obésité*, *op. cit.*, p. 89.

[196] Pour en savoir plus sur l'histoire des amphétamines voir Pascal NOUVEL, *Histoire des amphétamines*, Paris, PUF, 2008 ; Nathan William MOON, « The amphetamine years: a study of the medical applications and extramedical consumption of psychostimulant drugs in the postwar united states, 1945-1980 »Georgia Institute of Technology, 2009 ; Nicolas RASMUSSEN, *On Speed: The Many Lives of Amphetamine*, 1re éd., New York, NYU Press, 2008. Et à titre personnel, c'est principalement les riches échanges et la lecture des travaux de Nils Kessel qui m'ont beaucoup apporté dans ce domaine (voir notamment : N. KESSEL, *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft?*, *op. cit.* ; N. KESSEL, « Arzneimittelschäden zwischen Regulierung und Skandal. Das Beispiel des Appetithemmers Phentermin (1971) », *op. cit.*)

[197] P. NOUVEL, *Histoire des amphétamines*, *op. cit.*, p. 29.

[198] *Ibid.*, p. 31-32.

[199] N. RASMUSSEN, *On Speed*, *op. cit.*, p. 6.« On June 3, 1929, a twenty-seven-year-old chemist in Los Angeles took an injection of a mystery chemical he had recently created. Beyond an estimate of how much it would take to kill him, and the expectation that his blood pressure would rise—both derived from guinea pig tests—he had little idea what the injection would do. He was hoping to discover a new allergy medicine that day. It took a little while for anything to happen, because his doctor friend had injected the drug subcutaneously, rather than directly into a vein. But within ten minutes his blood pressure started to go up sharply, worrying both men until it stabilized a couple of hours later at about one and a half times his normal level. Around the time that he starting feeling some small effect, the chemist sniffed and, optimistically, recorded that his nose was clear. Soon after, some eighteen minutes after the injection, he noticed something more interesting and unexpected. "Feeling of well being," reads the notebook entry dryly. The chemist was enjoying this experiment. His doctor friend, Hyman Miller, sat with him for a few hours, chatting with the unusually talkative chemist and checking his blood pressure regularly, eventually inviting him home to dinner with his wife. The chemist recalled being an especially witty guest that evening. After Miller packed him off to bed, the chemist, still in good spirits, experienced a "rather sleepless night" where his "mind seemed to race from one subject to another," according to his notebook [...]. Still, he felt fairly well in the morning. »

commercialise l'amphétamine sous le nom de Benzédrine[200] présenté comme un décongestionnant[201] administré par les voies aériennes, il est conditionné sous forme d'inhalateur. Par la suite l'amphétamine est prescrite pour le traitement de l'hypotension, mais également pour son « activité bronchodilatatrice, psychostimulante, euphorisante, et anorexigène »[202] sous forme de comprimé. Les amphétamines ont également été utilisées pour leurs propriétés stimulantes par les militaires des deux camps durant la Seconde Guerre mondiale[203] afin de dépasser les capacités humaines normales et plus généralement par ceux recherchant une stimulation comme les athlètes ou les artistes.

Les amphétamines ont un large spectre d'activité :

> « Pharmacologiquement, l'amphétamine affiche de potentielles propriétés cardiovasculaires, stimulantes, hyperthermiques et anorexigènes. […] Cliniquement, la *d*-amphétamine est un réducteur d'appétit efficace, tout comme un médicament antifatigue, euphorisant et un doux antidépresseur » [204].

Depuis 1945, de nombreuses recherches sont menées afin d'isoler certaines propriétés en modifiant la structure de la molécule :

> « Chaque modification structurelle, une addition ou une soustraction peut accentuer certaines actions, en supprimer ou en atténuer d'autres ou encore dévoiler des actions latentes qui ne se sont pas encore manifestées avec la structure parente »[205].

---

[200] *Ibid.*, p. 22.

[201] *Ibid.*

[202] L. FABING, *Les amphétamines grandeur et décadence d'une classe*, *op. cit.*, p. 13.

[203] N. KESSEL, *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft?*, *op. cit.*, p. 87.

[204] Erminio COSTA et Silvio GARATTINI, *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. 3. ; L. BEREGI, Pierre HUGON, Jean-Claude LE DOUAREC, M LAUBIE et Jacques DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. 21-61, p. 3. : « Pharmacologically, amphetamine displays potent cardiovascular, central stimulant, hyperthermic and anorexigenic properties […]. Clinically, *d*-amphetamine is an effective appetite depressant, as well as an antifatigue, euphoric and mild antidepressant drug » (traduction personnelle)

[205] E. COSTA et S. GARATTINI, *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, *op. cit.*, p. iii.: « Any structural modifications, additions or subtraction will accentuate some of the actions, abolish or attenuate others, or uncover latent ones not previously demonstrate with the parent structure » (traduction personnelle). Voir également L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted

Il y a deux principales voies de développement : la stimulation et l'effet anorexigène. Des chercheurs ont commencé à mener des travaux dans le but d'isoler les propriétés de perte de poids de l'amphétamine d'autres considèrent « l'importance clinique de l'amphétamine dans le traitement de l'obésité » [206] en raison des « réactions toxiques et [du] besoin de composés avec une action plus sélective »[207]. Durant les décennies qui suivent, les chercheurs synthétisent de nombreux dérivés dans le but de dissocier les différents effets pharmacocinétiques et d'obtenir des molécules dénuées de certains effets indésirables des amphétamines, par exemple les effets sur le système nerveux central tel que la dépendance[208]. Des molécules dérivées des amphétamines sont mises au point à partir des années 1950, et plus particulièrement certaines molécules reconnues par la suite pour leurs propriétés anorexigènes[209].

Les dérivés amphétaminiques ayant une activité anorexigène comme l'aminorex, la phentermine, la fenfluramine, et plus tard le benfluorex, ont une plus grande spécificité d'action

---

phenethylamines », *op. cit.*, p. 3. : « amphetamine is a unique drug with respect to the simplicity of its structure and the multiplicity of its biological effects. This has made the molecule a ready target for extensive molecular modification in order to accentuate some of its effects and abolish others. / Pharmacologically, amphetamine displays potent cardiovascular, central stimulant, hyperthermic and anorexigenic properties. Tolerance or tachyphylaxis develop to most of these effects upon repeated administration. / Biochemically, amphetamine releases catecholamines from their neuronal storage sites but does not affect neuronal serotonin concentrations. It is a potent inhibitor of membrane uptake of norepinephtine (NE) and a moderately active inhibitor of monoamine oxidase (MAO). / Clinically, d-amphetamine is an effective appetite depressant, as well as an antifatigue, euphoric and mild antidepressant drug. On chronic administration of increasingly higher doses it precipitates paranoid psychoses ».

[206] L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *op. cit.*, p. 21. : « The clinical importance of amphetamine in the treatment of obesity » (traduction personnelle)

[207] *Ibid.*« the toxic reactions and the need for compounds with more selective actions » (traduction personnelle). Les auteurs citent les travaux d'Harry GOLD, « Clinical Importance and Uses », *Industrial & Engineering Chemistry*, 1945, vol. 37, n° 2, p. 117-119. Sur cette question voir également les travaux de N. RASMUSSEN, *On Speed*, *op. cit.* ; P. NOUVEL, *Histoire des amphétamines*, *op. cit.* ; N. W. MOON, *The amphetamine years*, *op. cit.*

[208] E. COSTA et S. GARATTINI, *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, *op. cit.*, p. iii.

[209] Un anorexigène est défini comme étant une « substance médicamenteuse destinée à diminuer la sensation de faim et d'appétit. La plupart des anorexigènes sont des dérivés de l'amphétamine (molécule modifiant le fonctionnement du système nerveux), ou de substances végétales : mucilages (extraits d'algues se dilatant au contact de l'eau) ou autres. Les effets attendus des anorexigènes sont toujours transitoires. Leurs effets secondaires sont fréquents, nombreux et graves (troubles psychiatriques aigus, cardiovasculaires, digestifs). L'association d'un anorexigène à d'autres prescriptions médicamenteuses est dangereuse. Son utilisation doit être proscrite au bénéfice d'une application des règles diététiques et d'un soutien psychologique » dans Yves MORIN, Jean-Pierre WAINSTEN et Véra LEMAIRE, *Larousse médical*, Paris, Larousse, 2006, p. 70.

que l'amphétamine elle-même en raison des modifications structurelles apportées[210] (Figure 1.5).

Figure 1.5. Formule chimique de l'amphétamine et de quelques dérivés.

Cette vague de recherches sur les dérivés de l'amphétamine fait apparaître par exemple l'aminorex (Figure 1.5b). Mis sur le marché en Suisse, en Allemagne et en Autriche en 1965 sous le nom commercial Menocil®, cette molécule, dont la structure est proche de l'adrénaline[211] était utilisée pour traiter les patients en surpoids jusqu'à son retrait en 1968[212]. La phentermine (Figure 1.5c) est approuvée en 1959 aux États-Unis. Cette molécule a également été commercialisée comme coupe-faim à la même période que le Menocil® en Allemagne. La fenfluramine (Figure 1.5d), dont le brevet déposé en 1961 aux États-Unis, par Laszlo Beregi, Pierre Hugon, Jean-Claude Le Douarec et Henri Lucien Schmitt des Laboratoires Servier, est obtenu en 1965[213]. Cette molécule est ensuite commercialisée par la firme sous le nom de Pondéral® en 1968 (également appelé Ponderax® en Grande-Bretagne et Pondimin®/Ponderol® aux États-Unis[214]).

---

[210] John BIEL, « Structure-activity relationships of amphetamine and derivatives », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. p. 7.

[211] E. BYRNE-QUINN et R. F. GROVER, « Aminorex (Menocil) and amphetamine », *op. cit.* ; H. LÜLLMANN et K.-U. SEILER, « Originally published as Volume 2, Issue 7732 », *op. cit.*

[212] Le retrait des amphétamines sera traité plus spécifiquement dans le chapitre 4.

[213] United States Patent Office,1-(trifluoromethylphenyl)-2-lower-alkyl aminopropanes and acid addition salts thereof , 3,198,833, patent Aug.3 1965.

[214] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 30.

En 1985, ce même laboratoire commercialise la dexfenfluramine[215] sous le nom d'Isoméride® dont le brevet est déposé en 1964[216]. Ce médicament contient seulement l'isomère dextrogyre de la fenfluramine – c'est-à-dire l'isomère actif[217]. L'agence de régulation des médicaments américaine, la Food and drug administration (FDA) autorise cette molécule (sous le nom de Redux®) le 29 avril 1996[218]. La fenfluramine comme la dexfenfluramine (désignées par fenfluramines dans la littérature) ont eu un grand succès en raison de leur important effet sur la perte de poids en combinaison avec la phentermine. En effet, cette combinaison connue comme le « Fen-phen cocktail » où « l'effet anorexigène de la fenfluramine peut-être dupliqué et ses effets secondaires minimisés par l'utilisation d'une petite quantité du médicament en combinaison avec de la phentermine » [219]. Entre 1992 et 1996, le nombre de prescriptions annuelles est passé de 2 000 000 à 11 000 000 boîtes pour la phentermine et de 69 000 à 7 000 000 pour la fenfluramine[220].

L'exemple des fenfluramines ouvre la voie à un vaste domaine de recherche :

> « Les propriétés pharmacologiques inhabituelles et l'utilité clinique des fenfluramines […] a stimulé davantage de recherches pour un grand nombre de composés apparentés »[221].

---

[215] Irène FRACHON, *Mediator 150 mg sous-titre censuré*, Brest, Editions dialogues.fr, 2010, p. 16.

[216] United States Patent Office, *Optical isomers of trifluoromethylated phenethylamines*, 3,198,834, patent Aug.3 1965.

[217] Il s'agit uniquement de l'isomère dextrogyre de la fenfluramine, qui est le seul actif. Ainsi, le Pondéral® était un mélange racémique des deux isomères alors que l'Isoméride® est une version purifiée. Il s'agit donc d'un nouveau médicament sans être une nouvelle molécule.

[218] Camille TRAGOS, « Fen-Phen Litigation Against American Home Products Corporation: The Widespread Use of Fenfluramine (Pondimin) and Dexfenfluramine (Redux) for Weight Loss, The Health Problems Associated with Those Drugs, the Resulting Litigation Against American Home Prod »Harvard Law School, Harvard, 2000, p. 5.

[219] *Ibid.*: « the anorexigenic effects of fenfluramine could be duplicated and its side effects minimized by the use of smaller doses of the drug in combination with phentermine » (traduction personnelle)

[220] Leslie IVERSEN, *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*, New York, Oxford University Press, 2008, p. 42.

[221] L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *op. cit.*, p. 22. : « the unusual pharmacological properties and clinical usefulness of fenfluramine […] have stimulated further study of a large number of related compounds » (traduction personnelle)

En 1966, par la « poursuite du criblage des congénères de la fenfluramine »[222] le groupe de chercheurs qui a identifié la fenfluramine s'intéresse à un dérivé référencé comme « S 992 » — baptisé « benfluorex » en 1971 par l'OMS — « qui montre des propriétés similaires à celles de la fenfluramine, mais 10 fois moins toxique »[223].

Il est important de noter que les fenfluramines et le benfluorex sont tous deux mis sur le marché par la même firme – les Laboratoires Servier, et sont le résultat d'études menées par la même équipe de chercheurs de ce laboratoire. Il convient maintenant de s'intéresser de plus près à ce laboratoire et à la dynamique de recherche qui y est déployée.

C. Produire des médicaments anorexigènes : la dynamique de recherche sur les dérivés d'amphétamines au sein des Laboratoires Servier

Les Laboratoires Servier, fondés en 1954[224], sont le résultat du développement d'un laboratoire familial orléanais[225]. Les premiers travaux du laboratoire se concentrent sur les recherches de traitements cardiovasculaires puis, dans un second temps sur des traitements du métabolisme[226].

Cet effort de recherche dans la gamme des troubles métaboliques, et plus particulièrement du diabète dans un premier temps amène les Laboratoires Servier à la commercialisation du

---

[222] J DUHAULT et C MALEN, « Effect of a fenfluramine derivative (S 992) on lipid and glucose metabolism », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. 619-626, p. 619. : « continuing the screening of fenfluramine congeners » (traduction personnelle)

[223] *Ibid.*

[224] *Histoire / Servier*, http://www.servier.fr/groupe/histoire, consulté le 5 février 2017 ; LABORATOIRES SERVIER, *Histoire des laboratoires Servier en image*, 2014.

[225] Les informations concernant les débuts du laboratoire sont issus principalement des travaux de S. CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique*, *op. cit.*, p. 405-408.

[226] *Ibid.*, p. 405. : « Auteur d'une thèse sur les alcaloïdes du *rauwolfia serpentina*, une plante répandue en Asie, Jacques Servier est attiré par la recherche et décide de reprendre ses premiers travaux. Il isole un nouvel alcaloïde, baptisé raubazine, qui se distingue par ses propriétés vasodilatatrices. À partir de cette découverte, il met au point plusieurs spécialités, commercialisées entre 1950 et 1955 et destinées au traitement des troubles de l'appareil cardio-vasculaire. Cette première orientation de recherche est entièrement déterminée par les centres d'intérêt du fondateur de l'entreprise. Au milieu des années 50, Jacques Servier propose à l'un de ses amis, universitaire, le professeur Loubatières, de collaborer à ses recherches sur le métabolisme. »

Glucidoral® en 1956[227] (Figure 1.6[228]). Ce sulfamide hypoglycémiant est le premier commercialisé en France, et d'après Sophie Chauveau « ce succès scientifique, mais aussi commercial est à l'origine de la spécialisation des Laboratoires Servier dans les traitements du diabète puis des troubles du métabolisme »[229]. Cette orientation vers la diabétologie est un moteur au sein du laboratoire. Son dirigeant, Jacques Servier en a fait un axe de recherche prioritaire dans l'objectif de commercialiser d'autres molécules de ce type, induisant la création en 1963 d'un département de recherches « diabète et obésité » dirigé par Jacques Duhault[230]. Il est possible de constater ici l'interdépendance des deux affections, non seulement dans l'organisation des Laboratoires Servier – mais également d'après les éléments présentés auparavant – illustrant la frontière floue entre l'obésité et les pathologies associées ou qui en découlent.

---

[227] *Ibid.*, p. 406 ; Alexandre BLONDEAU, *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments, tome 1*, Paris, Le Cherche midi, 1992, p. 113.

[228] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*, p. 10. Les informations relatives à ces différents médicaments ont été collectées via le site internet du laboratoire, le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que la base de données publique sur les médicaments qui en découle mais surtout à partir d'anciennes publicités concernant ces spécialités. On peut y voir le Glucidoral® (sulfamide hypoglycémiant. *Notice patient - GLUCIDORAL 500 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments*, http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65381905&typedoc=N, consulté le 10 janvier 2017.), le Locabiotal® (traitement des voies respiratoires. *Retrait du marché des médicaments à base de fusafungine / Servier*, http://www.servier.fr/actualites/retrait-du-marche-des-medicaments-base-de-fusafungine, consulté le 10 janvier 2017.) la Lactotétracycline®, la Cardiorythmine® (réactif pharmacologique. *CARDIORYTHMINE 50 mg/10 ml, solution injectable - Arrêt de distribution - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/CARDIORYTHMINE-50-mg-10-ml-solution-injectable-Arret-de-distribution, consulté le 10 janvier 2017.), l'Hydrosarpan® (traitement de la dépression) et le Sarparel® (traitement de l'hypertension)

[229] S. CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique*, *op. cit.*, p. 406.

[230] *«Servier aurait pu retirer le Mediator en 1999» - Libération*, http://www.liberation.fr/societe/2011/09/06/servier-aurait-pu-retirer-le-mediator-en-1999_759243, consulté le 16 mars 2017.

Figure 1.6. Photographie présentant l'arsenal thérapeutique des Laboratoires Servier en 1968[231].

L'activité de recherche est présentée par le laboratoire, à la fin des années 1960 et au début des années 1970 comme l'élément fondamental de la politique d'investissement au sein de leur entreprise :

> « La priorité à la recherche suppose des efforts et même des sacrifices.
> Un fait explique notre développement scientifique : depuis 15 ans, nous n'avons pas distribué un centime de dividende, car il en coûte énormément d'être un laboratoire de pointe, et nos réalisations dans la Recherche sont la contrepartie des sommes que nous aurions très bien pu investir ailleurs.
> Quelques chiffres mesurent ces efforts : le budget de recherche de l'année 1968 a dépassé le cap de un milliard d'anciens francs. En 7 ans, nos dépenses de Recherche et de Développement ont été multipliées par 16. Enfin, le pourcentage des ventes consacré à la recherche atteint 10,2. Ce

[231] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier, op. cit.*, p. 10. Nous pouvons observer sur cette photographie la mise en scène des produits commercialisés par les laboratoires Servier où l'on peut constater aussi bien l'abondance des molécules que des présentations.

> ratio est superposable à celui des budgets "Research et Development" des premiers laboratoires américains »[232].

Cette nécessité d'investir considérablement dans la recherche n'est pas un phénomène propre aux Laboratoires Servier. À la suite de scandales sanitaires tels que le Stalinon® ou bien la Thalidomide, de nouvelles réglementations et de nouveaux standards se mettent en place résultant d'une apparente prise de conscience des risques médicamenteux. Dans les années 1950, suite au scandale du Stalinon®[233], le gouvernement français décide de réformer en profondeur la législation des produits pharmaceutiques. Cette réforme porte principalement sur l'intégration des procédures de fabrication ainsi que leur suivi dans l'obtention du visa, autorisant la mise sur le marché d'une molécule. À partir de 1959/60 on distingue deux procédures distinctes autour du médicament : le visa autorisant la mise sur le marché et le retour d'un brevet spécial du médicament, régime dont le médicament fut exclu en 1844[234]. Il est réintégré dans cette procédure, toutefois, pas au même titre que les autres types d'inventions, celui-ci ne pouvant pas « être assimilé à tous les produits de l'industrie »[235]. Avec l'ordonnance du 4 février 1959, celui-ci ne réintègre pas le régime classique des brevets, mais se voit octroyer un régime spécial comportant des procédures particulières (par exemple les licences obligatoires) dans l'objectif de « stimuler la production française de produits pharmaceutiques, tout en mettant les médicaments nouveaux à disposition du public dans des conditions satisfaisantes de qualité et de prix »[236]. Les molécules peuvent donc être brevetées via le brevet

---

[232] *Ibid.*, p. 5.

[233] Cette spécialité, créée par Georges Feuillet en 1952, destinée principalement au traitement des furonculoses, composé d'un dérivé organique d'étain ainsi que des acides gras à la vitamine F, présenté sous forme de capsules ou de perles. Cette spécialité obtient son visa, en tant que variation d'une spécialité existante et est commercialisée en 1953. À partir de mai 1954, alors que le Stalinon avait été vendu à plus de 2000 exemplaires, ont lieu les premiers signalements concernant le décès de patients, traités par ce médicament, présentant des encéphalites sans fièvre. J.-P. GAUDILLIERE et C. BONAH, « Faute, accident ou risque iatrogène ? », *op. cit.* ; Christian BONAH, « L'affaire du Stalinon : et ses conséquences réglementaires, 1954-1959 "Sécurité sanitaire" et innovation thérapeutique en France il y a 50 ans. », *La Revue du praticien*, 2007, vol. 57, n° 13, p. 1501-1505 ; C. BONAH et N. KESSEL, « La médecine, l'opinion publique et le scandale », *op. cit.*

[234] Maurice CASSIER, « Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004 », *Entreprises et histoire*, 2009, n° 36, p. 29-47.

[235] « Ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 Relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique ».

[236] *Ibid.*

spécial de médicament et leurs procédés de fabrication par le biais du brevet d'invention classique. C'est dans ce cadre que la procédure de recherche donne une place de plus en plus importante aux études précédant la mise sur le marché, permettant la mise en place d'un important dispositif s'articulant autour d'outils et de méthodes spécifiques :

> « La recherche requiert un équipement perfectionné.
> L'espace : la recherche, au sens strict du terme, occupe, dans notre entreprise, près du quart de la surface totale des installations. La documentation est traitée électroniquement : 50 000 articles scientifiques sont analysés et répertoriés chaque année, 600 000 fiches demeurent à la disposition des chercheurs. La production d'animaux de laboratoire traduit l'ampleur des expériences accomplies : en 1969, elle est de 70 000 animaux. Pour 1970, elle sera de 100 000 animaux S.P.F. (specific pathogen free : indemnes de germes pathogènes). Un matériel ultra-moderne : par exemple, un fluorimètre pour doser l'adrénaline ; des spectrophotomètres à infra-rouge et ultra-violet ; plusieurs polygraphes Schwartzer et Sanborn pour étudier, entre autres paramètres, la compliance et la résistance pulmonaires ; des capteurs Coulter, qui effectuent une numération globulaire en 13 secondes, au lieu des 10 minutes nécessaires par les méthodes optiques habituelles ; enfin, pour la formation expérimentale des lésions endothéliales vasculaires par irradiation de la paroi, un bio-laser »[237].

En lien avec l'accroissement du matériel nécessaire à la recherche et avec les nouveaux standards de recherche, les Laboratoires Servier construisent l' « Usine Village » de Gidy (Loiret) en 1972, se voulant à la fois à la pointe sur le plan scientifique et social (Figure 1.7 et encadré : *L'« Usine village » à Gidy*)[238].

[237] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*, p. 13.

[238] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.* ; LABORATOIRES SERVIER, *Quelques données sur l'effort de recherche des Laboratoires Servier*, Orléans, Laboratoires Servier, 1971 ; *Histoire / Servier*, http://www.servier.fr/groupe/histoire, *op. cit.* ; LABORATOIRES SERVIER, *Histoire des laboratoires Servier en image*, *op. cit.*

Encadré 1.1. L' « Usine Village » Servier à Gidy :

« Un village où les gens se rendront avec autant de plaisir qu'ils en ont à rentrer chez eux »

(Laboratoires Servier, *Les Laboratoires Servier et leur village*)

L'usine village combine recherche et production. Cette usine se situe à 10 km d'Orléans en zone agricole. Celle-ci est présentée par le laboratoire comme à la pointe des technologies de l'époque et même « futuriste ».

L'architecture du lieu est double : le bâtiment administratif surplombe le « village » tel un phare alors que les autres unités sont fondues dans la végétation. Cette organisation se veut en rupture avec l'organisation traditionnelle des usines, afin de la rendre « humaine et attrayante ». L'usine regroupe des unités de production, un magasin de stockage des matières premières et des articles de conditionnement, des ateliers centraux « offrant l'image d'une ferme solognote avec ses appentis » qui conjuguent les fonctions de maintenance, un magasin des produits finis relié aux unités de production et un service d'expédition automatisé.

Les Laboratoires Servier expliquent dans leurs brochures de présentation de l'entreprise l'accent mis sur le bien-être des travailleurs qui passe notamment par la mise en œuvre d'actions sociales (minibus pour le transport vers le lieu de travail, horaires variables, temps partiel ...) ce qui a permis selon eux d'augmenter exponentiellement la productivité et réduire d'autant l'absentéisme en l'espace de quelques années.

Ainsi, l'entreprise se décrit comme étant à la pointe de l'innovation et de la technique sur les plans scientifique, logistique et social.

Figure 1.7. L' « Usine village » des Laboratoires Servier à Gidy[239]

[239] LABORATOIRES SERVIER, *Quelques données sur l'effort de recherche des Laboratoires Servier, op. cit.*, p. 34.

La valorisation de l'équipement et des protocoles de recherche est très présente dans la démarche communicationnelle des Laboratoires Servier, que cela soit par le biais de brochures de présentation de l'entreprise[240] ou bien de présentations audiovisuelles[241]. Celle-ci répond à certains critères de scientificité ainsi qu'à une vision de progrès des connaissances scientifiques par une technicisation accrue de la recherche pharmaceutique et des protocoles d'expérimentation. Cette organisation est en même temps la conséquence des exigences croissantes imposées par les organismes de régulation des médicaments[242], sur le plan de la toxico-tératologie d'une part et des essais cliniques d'autre part.

Dans le « Centre de Toxico-Tératologie », les chercheurs des Laboratoires Servier effectuent des « vérifications d'innocuité pratiquées sur des animaux exempts de germes pathogènes, pour chaque lot de fabrication » ainsi que « des tests toxicologiques et tératologiques prolongés sur tous les produits en cours d'étude »[243]. Ces tests sont devenus obligatoires suite à l'affaire de la thalidomide au début des années 1960 et représentent un engagement obligatoire et de pointe pour l'évaluation de la sécurité des médicaments à la fin des années 1960.

Avec comme modèle l'essai clinique randomisé (ECR), à la fin des années 1950 « de nombreux chercheurs avaient accepté en principe le ECR comme l'instrument idéal pour produire un savoir thérapeutique « scientifique », consensus reconnu par la FDA, qui adopta l'ECR comme critère de preuve pour juger des nouvelles thérapies »[244] définitivement dans le cadre du *Kefauver-Harris Amendment* en 1962 réformant la législation américaine après l'affaire de la thalidomide[245].

---

[240] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.* ; LABORATOIRES SERVIER, *Quelques données sur l'effort de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.* ; SERVIER, *Les laboratoires Servier et leur village*, Gidy, Laboratoires Servier, 1985.

[241] Eric DUVIVIER, *Le Prix de l'Avenir*, La cinémathèque Servier, 1970 ; *À la bonne heure - La fabrication des médicaments*, 1977. On peut noter que cet usage audiovisuel n'est pas propre aux laboratoires Servier, on retrouve le même type d'image déjà dans l'émission *Visa pour l'avenir - Après le Thalidomide*, 1962.

[242] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 187. : « Depuis 1970, la Food and Drug Adminisatration (FDA) exige des compagnies pharmaceutiques qu'elles obtiennent la preuve de l'innocuité et de l' « efficacité » des nouveaux médicaments « sous forme d'études adéquates et contrôlées » menées selon « des méthodes statistiques appropriées ».

[243] SERVIER, *Les laboratoires Servier et leur village*, *op. cit.*, p. 9.

[244] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.*, p. 192-193.

[245] D. P. CARPENTER, *Reputation and power*, *op. cit.*

La démarche qualifiée de « médecine des preuves » qui se généralise à la même époque peut être définie comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse de la meilleure preuve (donnée) actuelle dans la décision de soin d'un patient »[246]. Les essais cliniques, selon un étendard d'or, sont menés en double aveugle, randomisés et en comparaison avec un placebo[247] (et plus tard à une molécule de référence dans un traitement). Leur généralisation « comme mode d'évaluation des thérapies est l'une des caractéristiques de la biomédecine d'après-guerre »[248]. En effet, comme l'explique Harry Marks dans *La médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*[249] un changement s'opère notamment aux États-Unis au tournant de la Seconde Guerre mondiale. La randomisation a permis, dès les années 1940, d'intégrer des méthodes statistiques[250] issues de l'agronomie à la méthodologie des essais

---

[246] Jean-Paul GAUDILLIERE et Alexis ZIMMER, « Essais cliniques et "médecine des preuves" », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 577, p. 577.

[247] D'après H. MARKS, « Confiance et méfiance dans le marché », *op. cit.*, p. 15.La validité du jugement des médecins généralistes et du rôle des cliniciens expérimentés est mise en doute. Ainsi, il est nécessaire de « recourir à un groupe de témoins non traités » afin de voir qu'elle est réellement l'action du médicament. Voir aussi S. TIMMERMANS et M. BERG, *The gold standard*, *op. cit.*

[248] J.-P. GAUDILLIERE et A. ZIMMER, « Essais cliniques et "médecine des preuves" », *op. cit.*, p. 577.

[249] H. MARKS, *La médecine des preuves*, *op. cit.* Dans son article, H. MARKS, « Confiance et méfiance dans le marché », *op. cit.* il reprend certains passages de cet ouvrage. Il se concentre ici sur une période de changement des pratiques de recherche clinique avec l'établissement de nouvelles normes méthodologiques. En effet, il explique qu' « entre 1940 et 1960, les chercheurs universitaires ont, aux Etats-Unis, introduit une série de pratiques (tirage au sort des patients, groupe de contrôle, évaluation en aveugle des résultats, recours aux mesures objectives des effets et utilisation de l'analyse statistique), rompant radicalement avec les procédures classiques d'évaluation des thérapies », dans le but de « sortir l'évaluation thérapeutique des mains des industriels en qui on ne pouvait pas avoir confiance ou de celle des praticiens inexpérimentés » (p.9 de l'article). En 1906, l'*American Medical Association* créée le *Council on Pharmacy and Chemistry*, dans le but de permettre aux médecins « de faire la différence parmi les nombreux nouveaux produits mis sur le marché »[249]. Par la suite, dans les trente années qui suivent, se développent des partenariats entre les universitaires et les industriels. Les années 1950 sont décrites comme étant celles des « médicaments miraculeux » (antibiotiques, stéroïdes, psychotropes,...), il fallait là encore permettre aux médecins de faire « la différence entre médicaments efficaces et médicaments inutiles », mais également « entre différents médicaments dont l'efficacité était avérée, c'est-à-dire entre leurs qualités respectives ». Les réformateurs ont proposé aux médecins « d'utiliser les essais contrôlés randomisés comme "étalons de mesure" » permettant d'évaluer les affirmations que les firmes pharmaceutiques avançaient dans leurs publicités.

[250] Le recours à la méthode statistique transparaît dans cet article comme un mécanisme indispensable afin de minimiser les biais qui sont présents aux différentes étapes des essais cliniques. L'importance de la méfiance vis-à-vis des différents acteurs qui entrent en jeu dans le processus est également très présent dans l'article d' H. MARKS, « Confiance et méfiance dans le marché », *op. cit.* La mise en place de ces procédures standardisées d'essais clinique permet également de changer le rapport à l'industrie pharmaceutique et aux informations qu'elle diffuse. Les réformateurs thérapeutiques

cliniques. La pratique de l'essai s'est modifiée, les patients et les remèdes étant répartis au hasard, les possibles interférences avec d'autres variables que celles que les cliniciens cherchent à étudier sont minimisées. D'autre part, toujours dans ce souci de réduire les biais, les recherches sont menées en double aveugle de sorte que ni le médecin ni le patient n'aient connaissance de la molécule testée.

Ce recours aux essais cliniques randomisés, en double aveugle et contre placébo permet de pallier plusieurs problèmes : tout d'abord le « doute à l'égard du témoignage du patient »[251], influencé par la publicité, mais l'ignorance du traitement que prend le patient, permet également au médecin de ne pas être influencé, tout comme les techniciens chargés d'évaluer les résultats.

À partir des années 1970, les essais cliniques ont « connu une expansion accélérée »[252], d'une part grâce à l'acceptation de la part des médecins de mener de telles études avec un recours aux statistiques, mais aussi du fait de l'augmentation de la concurrence entre les firmes pharmaceutiques et le besoin de maîtriser les dépenses de santé. C'est dans cette lignée que des bases de données cumulatives ont été créées afin de pouvoir recourir à des méta-analyses, permettant de réévaluer les résultats des essais cliniques. À partir de ce moment se développe le mouvement de l'*Evidence Based Medicine,* la médecine fondée sur les preuves ou médecine factuelle[253], définie comme « l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient »[254]. Cette médecine fondée sur les preuves repose donc sur plusieurs critères essentiels à la conduite d'un essai : celui-ci doit être multicentrique (réalisés à grande échelle dans plusieurs centres

souhaitent apporter des informations plus objectives ainsi que permettre aux médecins de pouvoir se faire une opinion sur les molécules qui arrivent sur le marché. On peut constater que la volonté première de « sortir l'évaluation thérapeutique des mains d'industriels en qui on ne pouvait pas avoir confiance » est paradoxale avec l'organisation actuelle de la recherche, car les données concernant les médicaments sont produites principalement par les industriels.

[251] *Ibid.*, p. 17.

[252] Ilana LÖWY, « Essais cliniques », *in* Dominique LECOURT (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p. p. 245.

[253] François FOURRIER, « Evidence-Based Medicine », *in* Dominique LECOURT (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p. p. 462.

[254] *Ibid.* François Fourier reprend lui-même la citation de B. Thumbic

d'essais cliniques), randomisé et inclure un nombre important de patients et sur durée assez longue[255], et ceci en double aveugle contre un placebo.

La nécessité de recourir à des outils et équipements beaucoup plus perfectionnés s'explique aussi en raison de la difficulté d'accès à l'innovation pharmaceutique impactant la rentabilité des firmes pharmaceutiques[256]. Face à une panne de l'innovation et à la difficulté pour ces structures à mettre au point de nouvelles molécules, elles doivent s'orienter vers de nouvelles méthodes de synthèses moléculaires telles que le *screening* (criblage), décrit par Sophie Chauveau de la manière suivante :

> « Le screening est une méthode qui sert à évaluer systématiquement les propriétés des molécules synthétisées ou construites par les chimistes. Les tests sont réalisés soit in vivo sur des animaux, soit in vitro, sur des organes, des tissus, ou des cellules. Les essais sont effectués par des biologistes qui vérifient l'activité des molécules, définissent leur point d'impact dans l'organisme et les mécanismes physiologiques et pathologiques sur lesquels intervenir [...]. Deux types de screening se développent conjointement. Le premier est un tri général qui assure une présélection des molécules, à partir de grands tests physiologiques [...]. Ce tri général donne des têtes de série, à partir desquelles les chimistes reprennent la synthèse de dérivés. [...]. Le second screening est orienté. Il permet de rechercher une ou plusieurs activités chez les molécules testées dans un ou plusieurs domaines définis par des tests physiologiques [...]. Grâce au screening orienté, les biologistes contrôlent l'activité des molécules préparées dans un but précis, souvent en utilisant la relation structure/activité. »[257]

Les Laboratoires Servier indiquent adopter pleinement ce modèle. Comme l'atteste la Figure 1.8[258].

---

[255] F. FOURRIER, « Evidence-Based Medicine », *op. cit.* La définition de François Fourier reprend les termes de B. Thumbic : « La médecine fondée sur un haut niveau de preuves n'admet pas d'autre finalité que de mieux soigner les malades. [...] Ce mieux admet un prix à payer : celui des essais cliniques multicentriques randomisés, incluant un nombre élevé de patients représentatifs, suivis pendant assez longtemps pour être évalués selon des critères de morbidité et de mortalité probants ».

[256] S. CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique*, *op. cit.*, p. 615-636.

[257] *Ibid.*, p. 642.

[258] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*, p. 14-15.

Figure 1.8. Schéma représentant l'organisation du circuit de la recherche au sein des Laboratoires Servier.

On constate l'articulation des différents départements : chimie (organique et analytique), biologie menant les essais pharmacologiques (notamment des études comparatives en double aveugle) et celui des études cliniques dans le processus de recherche tant sur les propriétés des molécules et de leur efficacité que sur leur innocuité qui permet d'aboutir au visa à la mise sur le marché d'une molécule.

C'est dans ce contexte que s'effectue la recherche sur les dérivés amphétaminiques au sein des Laboratoires Servier. L'exploitation d'une famille moléculaire – tel un gisement – n'est cependant pas un phénomène propre aux Laboratoires Servier et aux amphétamines. Il apparaît comme constitutif des méthodes de recherche des années 1960 dans les grandes entreprises du médicament du monde occidental. On retrouve les mêmes stratégies par exemple pour le Tofranil® (antidépresseur) au début des années 1960 comme le souligne Lucie Gerber. Elle montre que les voies de développement empruntées par Geigy sont de trois ordres :

> « La diversification des formes galéniques et des dosages de Tofranil®, la quête d'un antidépresseur tricyclique, la recherche d'un produit « apparenté au Tofranil® tant sur le plan de sa structure que de son action », pour cibler des indications qualifiées de « périphériques » en 1960 »[259].

Ceci permet de réinscrire le cas des fenfluramines dans un contexte de recherches pharmaceutiques plus large. En effet, si dans cette citation la voie de développement concernant « la quête d'un antidépresseur tricyclique » peut apparaître comme étant spécifique au cas du Tofranil®, les deux autres sont caractéristiques des stratégies de recherche pharmaceutiques de la période.

Les recherches sur les dérivés d'amphétamines ont pour but de mettre au point des traitements de l'obésité, mais aussi plus largement des troubles du métabolisme :

> « Il y a plus de dix ans[260], lorsque nous[261] avons débuté des études sur cette série de composés[262], le problème des médicaments anti-obésité semble très simple. D'un côté l'amphétamine est le traitement de choix malgré ses

[259] L. GERBER, *Le laboratoire des esprits animaux*, *op. cit.*, p. 206.

[260] C'est-à-dire dans les années 1960, l'article cité faisant suite à un symposium de 1969.

[261] Autrement dit le Groupe de Recherches des Laboratoires Servier.

[262] À savoir les amphétamines.

effets indésirables ; de l'autre les mécanismes d'inhibition de la faim par traitements médicamenteux était peu connue »[263].

Laszlo Beregi, Pierre Hugon et Jean-Claude Le Douarec, chercheurs pour *Science Union et Cie, Société française de recherche médicale*, créée par les Laboratoires Servier déposent une demande de brevet d'invention le 5 avril 1967 (délivré le 5 février 1968) concernant les « Nouveaux dérivés du phényl-amino propane et leur procédé de préparation »[264]. Résultat d'une dizaine d'années de recherches au sein du laboratoire, ce brevet protège l'ensemble des molécules obtenues lors de la phase de criblage.

Il faut noter la spécialisation de Jean-Claude Le Douarec sur cette thématique. Celui-ci a soutenu une thèse en vue de l'obtention du titre de docteur en pharmacie le 1er juillet 1963 consacrée à *La prise de nourriture. Étude physiologique, action pharmacologique des médicaments*. Cette thèse – réalisée avec le soutien de Jacques Servier et de sa femme, Jeanine Servier[265] – porte sur l'étude de l' « action pharmacodynamique de l'amphétamine et de 6 de ses dérivés chez l'animal »[266]. Les dérivés en question ayant des propriétés anorexigènes sont le « N-ethyl amphétamine » (Adiparthrol®), la « phenmetrazine » (Preludine®), le « diethylpropion » (Regenon®, Derfon®), la « phentermine » (Wilpo®, Ionamin®), la « chlorphentermine » (Lucofène®, Avicol®), la « phenfluoramine dl » c'est-à-dire la fenfluramine (Ponderal®)[267] identifiés comme étant les plus importants sur le marché. L'objectif principal de la thèse consiste à mesurer « chez trois espèces animales des variations de la prise de nourriture sous l'influence

---

[263] L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *op. cit.*, p. 21. : « More than a decade ago when our study started on this series of compounds, the problem of antiobesity drugs appeared to be rather simple. On the one hand, amphetamine was the choice drug in spite of its prominent side effects; on the other hand, very little was known on the mechanism of hunger inhibition by drugs. » (traduction personnelle)

[264] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®, op. cit.*, p. 41 ANNEXE 1-5 : « Brevet d'invention P.V. n°101.583 n°1.517.587 ».

[265] Jean-Claude LE DOUAREC, « La prise de nourriture : Etude physiologique, action pharmacologique des médicaments » Thèse de pharmacie, Université de Paris, Paris, 1963, p. V. : « À Monsieur le Docteur Jacques Servier, À Madame le Docteur Jeanine Servier, qui ont compris l'importance de la recherche pharmacologique et n'ont pas hésité à nous donner tous les moyens nécessaires à l'aboutissement de ce travail. En hommage de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement. »

[266] *Ibid.*, p. 1.

[267] *Ibid.*, p. 43-44.

de médicaments utilisés en thérapeutique comme adjuvants du traitement de l'obésité »[268]. L'auteur de la thèse conclut que :

> « L'amphétamine et ses dérivés sont susceptibles de provoquer un ensemble de réactions concomitantes :
> - L'inhibition de la faim
> - L'augmentation du Δ glucose [la différence de glycémie veineuse]
> - Le ralentissement du transit gastro-intesnital
> - La stimulation de la sécrétion gastrique »[269].

Ceci est directement en lien avec l'intérêt d'isoler les propriétés de régulations du mécanisme de la faim et plus largement du métabolisme par rapport à l'amphétamine.

Quelques mois après leur demande de brevet d'invention, ces mêmes chercheurs de *Science Union et Cie* déposent une demande de brevet spécial de médicament qui concerne les « médicaments à base de nouveaux dérivés du phényl-amino propane ». Ce dernier est délivré le 23 décembre 1968[270] et concerne 34 médicaments « anorexiant, analgésiques, anticonvulsivant ou régulateur du métabolisme des lipides »[271]. Il comprend 12 principes actifs pour « le traitement de l'obésité, de la douleur et de l'épilepsie ». La découverte et la protection de ces molécules va déboucher sur l'autorisation de mise sur le marché pour deux d'entre-elles : dans un premier temps pour les fenfluramines (Figure 1.9[272]) puis pour le benfluorex.

---

[268] *Ibid.*, p. 43.

[269] *Ibid.*, p. 193.

[270] Une demande de brevet fut également déposée en Grande-Bretagne en avril 1966.

[271] Laszlo BEREGI, Pierre HUGON et Jean-Claude LE DOUAREC, « Brevet spécial de médicament. PV n°112.833 N°6.564 "Médicaments à base de nouveaux dérivés du phényl-amino propane" ».

[272] Publicité de la revue *South African Medical Journal* de 1971.

Figure 1.9. Publicité dans une revue médicale sud-africaine pour le Ponderax® (fenfluramine).

Ainsi, les Laboratoires Servier commercialisent, sur le marché français, le Pondéral® (fenfluramine) en 1968, le Mediator® (benfluorex) en 1976 et l'Isoméride® (dexfenfluramine) en 1985, tous trois issus de cette synthèse. Le Pondéral® (Ponderax®/Pondimin®/Ponderol®) est présenté lors de sa mise sur le marché comme une innovation attendue dans le champ du traitement de l'obésité, mais également comme ayant des propriétés métaboliques.

Il s'agit maintenant de comprendre de quelle manière à partir de l'identification de cette série de molécules « dérivées du phényl-amino propane », trois d'entre elles ont obtenu une identité marketing spécifique, aboutissant à une autorisation de mise sur le marché avec en particulier celle du « Mediator® ».

III. « Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte… » (Publicité 1976) : de la recherche sur le S 992 à la commercialisation du Mediator®

> *« Cette nouvelle molécule se distingue singulièrement par l'originalité de ses effets métaboliques : agissant au carrefour des métabolismes des lipides et des glucides. Mediator® peut être considéré comme le premier traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes »*[273].

A. Le dossier scientifique et les essais cliniques

Les essais cliniques menés concernant le Mediator® sont de plusieurs types. Le processus de découverte du S992 (Figure 1.10) a été décrit précédemment. Il s'agit ici de se concentrer plus spécifiquement sur les recherches menées après la découverte du composé en 1966 dans l'objectif d'identifier ses caractéristiques spécifiques en vue d'une commercialisation. Les publications scientifiques qui précèdent la mise sur le marché du Mediator® sont des éléments de son dossier d'AMM et font partie de ce que l'on peut appeler son « dossier scientifique ».

Le S992 (voir encart « S'y retrouver dans les dénominations du Mediator® ») est repéré par des chercheurs des Laboratoires Servier en 1966, de même que d'autres dérivés amphétaminiques dont la fenfluramine.

Figure 1.10. Formule semi-développée du S992

[273] Publicité pour le Mediator® dans *La Médecine Praticienne* en 1976.

Encadré 1.2. S'y retrouver dans les dénominations du Mediator®

Il est difficile de s'y retrouver entre toutes les dénominations du Mediator®. Voici un point sur les différentes façons de le nommer qui correspondent à différentes étapes de la vie de cette molécule.

1. Les dénominations scientifiques : elles permettent de nommer le composé lors de la phase de recherche et dans les premières publications scientifiques :
   - Benzoate de {[méthyl-1(trifluorométhyl-3phényl)-2éthyl]amino}-2éthyl, chlorhydrate : appellation en nomenclature chimique dans les documents administratifs, rapports et publications celle-ci n'est pas uniforme, ici celle donnée par le laboratoire pour l'autorisation de mise sur le marché ;
   - 992, JP 992, SE 992 ou S 992 : nom du composé actif au sein des Laboratoires Servier (à partir de la découverte du principe actif dans les années 1960) ;
   - S 780, 780 SE ou SE 780 (variable selon les publications) : préparation contenant le principe actif ainsi que les excipients. Présents dans les publications de manière quasi-systématique à partir de 1970 jusqu'en 1979 et de manière plus ponctuelle jusqu'en 1988.

2. Les dénominations communes (administratives) :
   - benfluorex : dénomination commune internationale (DCI) de la molécule attribuée par l'Organisation mondiale de la Santé (attribuée en 1970) ;
   - benfluorexium ;
   - benfluramate.

3. Les dénominations de fantaisie/commerciales :
   - Médiator : principalement dans les brochures publicitaires du laboratoire et les premières publications dans des revues médicales à grand tirage ;
   - Mediator®, Mediaxal®, Modulator®, Palameda®, Proplatone®, Lipascor®, Lipophoral® : noms commerciaux qui varient selon les pays où il est enregistré.

L'activité anorexigène du S992 est présentée à la communauté scientifique lors de l'*International symposium on amphetamines and related compounds*[274] à Milan en 1969. Les chercheurs des Laboratoires Servier présentent des travaux sur les phenyléthylamines substituées[275], auxquelles appartient le benfluorex. Dans la publication résultant de cette rencontre scientifique internationale, on note la présence de Lazlo Beregi, Pierre Hugon, Jean-Claude Le Douarec, Michel Laubie, Jacques Duhault, C Neveu, Charles Malen, qui interviennent à plusieurs reprises à propos de cette famille moléculaire[276]. En effet, à cette époque, ces chercheurs présentent les caractéristiques de cette molécule connue sous le nom de S 992[277]. La molécule est décrite comme étant transformée en une entité active qui est un puissant anorexigène[278].

En parallèle de cette présentation des effets de la molécule lors de ce congrès international, qui illustre l'importance du champ de recherche concernant les amphétamines, les premières publications scientifiques incorporent le S992 en lien avec les recherches sur les fenfluramines.

Les premiers travaux publiés faisant état des propriétés du S992 (plus rarement nommé 780SE) sont généralement dédiés aux propriétés des dérivés d'amphétamines, et plus spécifiquement les fenfluramines[279].

---

[274] L'ouvrage sous la direction de E. Costa et S. Garattini, *International symposium on amphetamines and related compounds* publié en 1970 par l'Institut Mario Negri pour la recherche pharmacologique de Milan contient les travaux présentés lors du symposium de Milan en 1969.

[275] L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *op. cit.*

[276] En témoigne le nombre important de chapitre qu'ils y ont signé.

[277] J. DUHAULT et C. MALEN, « Effect of a fenfluramine derivative (S 992) on lipid and glucose metabolism », *op. cit.* S992

[278] L. BEREGI, P. HUGON, J.-C. LE DOUAREC, M. LAUBIE et J. DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *op. cit.*, p. 39&45. : « We chose compound 70 (S992), which appeared to be the most effective orally, both in rats and in dogs, in order to compare its intensity and duration of action with fenfluramine. [...] Whether S 992 is active *per se*, or its activity is a result of metabolic conversion by undergoing a rapid *in vivo* hydrolysis of the re-arrangement of this drug could be accepted, **the active entity is clearly a potent anorexic**.»

[279] S. JESPERSEN et A. BONACCORSI, « Effect of fenfluramine on the d-amphetamine toxicity in mice », *European Journal of Pharmacology*, 1969, vol. 8, n° 3, p. 364-368 ; A. JORI et D. BERNARDI, « Effect of amphetamine and amphetamine-like drugs on homovanillic acid concentration in the brain », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1969, vol. 21, n° 10, p. 694-697 ; J. JESPERSEN et A. BONACCORSI, « Anti-amphetamine activity of fenfluramine and S 992 in the isolated tail artery of the rat », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1969, vol. 21, n° 11, p. 776-777 ; H. FIRTH, S. A. LEWIS, O. O. OGUNREMI et I. OSWALD, « The effect of acute administration of (meta trifluoro methyl-phenyl)-1-(benzoyl oxy) ethyl

Les propriétés pharmacologiques du Mediator® sont décrites dans un rapport du Docteur Jean Charpentier[280]. Cet expert pharmacologue-toxicologue agréé par le Ministère de la Santé publique et de la Sécurité sociale a procédé à l'expertise pharmacologique du S992 à la demande des Laboratoires Servier. Le rapport, daté du 8 octobre 1969, utilise la dénomination S992, principe actif de la préparation de 780 SE[281](Figure 1.11). Ce rapport est constitutif du dossier de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Je soussigné, Docteur Jean CHARPENTIER, Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé par le Ministère de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale (Arrêté du 30.12.66) certifie avoir procédé

sur la demande des Laboratoires SERVIER, 45 - GIDY,

à l'expertise pharmacologique du

Benzoate de (trifluorométhyl-3 α méthyl phénéthyl amino) - 2 éthyle, chlorhydrate.

ou S 992.

Pour effectuer ce travail, le fabricant avait mis à ma disposition du produit, lot n° 23 520.

Cette substance est le principe actif de la préparation 780 SE qui répond à la formule unitaire :

S 992 ..... 0,150 g

Excipient q.s.p. un comprimé dragéifié terminé à ..... 0,700 g

Figure 1.11. Première page du rapport d'expertise de Jean Charpentier « Mediator. Dossier Pharmacologique » (1969)[282].

Ce rapport pharmacologique tente de mettre en évidence les activités du S992 sur le métabolisme des glucides, des lipides ainsi que sur l'appareil cardiovasculaire et son action sédative et anxiolytique :

> « L'ensemble des activités du S992 peut être résumé comme suit :
> Métabolisme des glucides : Le S992 s'oppose à la déplétion glycogénique au cours du jeûne. Cette action confirme l'orientation préférentielle du catabolisme oxydatif vers l'utilisation des lipides.

amino-2-propane (780 SE) and fenfluramine on human sleep », *British Journal of Pharmacology*, 1970, vol. 39, n° 2, p. 462-463.

[280] Jean CHARPENTIER, *Dossier pharmacologique du benfluorex*, 1969.

[281] Il est légitime que n'apparaissent dans le texte ni la dénomination commune internationale *benfluorex* (1970) ni le nom commercial *Mediator®* (1974).

[282] J. CHARPENTIER, *Dossier pharmacologique du benfluorex*, *op. cit.*, p. 1.

> Métabolisme lipidique : Le S992 en diminuant l'activité de la lipase pancréatique, sécrête le pic lipidémique post-prandial et favorise la consommation des triglycérides plutôt que leur stockage dans les adipocytes. En conséquence, la masse grasse diminue et le taux d'acides gras libres intracellulaire, reflet de l'activité métabolique des adipocytes, s'abaisse. Par une action inhibitrice directe sur la phosphatidate phosphohydrolase hépatique, le S992 s'oppose à la surcharge lipidique lors du régime hyperlipidique et diminue le taux des triglycérides circulants. Le S992 est environ 10 fois plus actif que le clofibrate.
> Appareil cardio-vasculaire : Le S992 inhibe, à des concertations très faibles, la réponse pressive à la noradrénaline d'un vaisseau isolé.
> Activité sédative et anxiolytique : Le S992 présente une activité sédative et anxiolytique de type original.
> Diminution de la réponse aux stimuli sans diminution de l'activité spontanée.
> Interruption d'un comportement compulsif oral.
> Diminution des seuils d'éveil du cortex et de l'hippocampe par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique.
> Par ailleurs, le S992 est dépourvu d'activité sur l'appareil ventilatoire, l'appareil gastro-intestinal et le système nerveux autonome. La faible toxicité du S992 jointe à son profil pharmacologique autorise l'étude clinique dans les déviations du métabolisme lipidique et glucidique compliquées ou non d'hypertension artérielle et d'anxiété »[283].

Le contenu de ce rapport constitue une pièce justificative essentielle à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

B. Présentation du benfluorex à la communauté scientifique

> *« Servir l'évolution de la médecine et mériter la confiance du praticien, voilà le but que nous nous assignons dans la création continue des biens de santé »*[284].

La circulation des connaissances relatives à la molécule, et donc son adéquation avec le profil pathologique du « polysurchargé » auquel elle entend apporter un traitement, doit être analysée en plusieurs phases. Nous proposons ici de différencier ce qui relève de la diffusion des

[283] *Ibid.*, p. 67-68.
[284] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*, p. 27.

données « scientifiques » relatives à l'efficacité du benfluorex[285] (1) les résultats de recherches présentées dans des cercles de chercheurs qu'ils soient universitaires ou industriels (2) les publications scientifiques destinées aux chercheurs et professionnels de santé (3) les « publicités/cations » diffusées dans des revues médicales de langue française pour plus d'accessibilité, largement diffusées auprès des médecins, souvent gratuitement se situant à mi-chemin entre une publication scientifique, et utilisant ses codes éditoriaux (matériel et méthode, discussion, conclusion) et une publicité (comme en témoigne par exemple l'usage du nom commercial), (4) la publicité directe, présente dans les revues médicales, les brochures en papier glacé distribuées aux médecins. Ces quatre types de diffusions interviennent à différents moments de la vie de la molécule. Dans ce chapitre nous nous concentrons sur celui préexistants à la mise sur le marché du Mediator®, c'est-à-dire le premier modèle, qui va permettre d'appuyer par la suite la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les autres modèles sont présentés dans le deuxième chapitre, car ils permettent de construire l' « utilisateur cible marketing ».

Pour retracer le parcours scientifique de la molécule, nous avons effectué une recherche la plus exhaustive possible de l'ensemble des publications à caractères scientifiques publiées depuis 1969, date à laquelle la molécule est citée pour la première fois lors d'un congrès international dont les interventions sont retracées dans l'ouvrage issu de congrès de Milan. Cette recherche a été effectuée à partir de l'ensemble des dénominations de la molécule.

On constate qu'il s'agit principalement de présenter les propriétés de la molécule dans des revues internationales, dans un premier temps, un large spectre d'applications et dans un second temps, plus axé sur les indications revendiquées et donc de servir d'appui et de justification lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché initiale, nous reviendrons sur cette phase de publication dans le chapitre 2.

[285] Les données concernant les effets indésirables ne sont volontairement pas introduites dans ce découpage car elle ne relève pas strictement de l'efficacité de la molécule, celle-ci étant entendue au sens d'effets bénéfiques de la molécule.

C. Création de l'identité pathologique du « polysurchargé »

Ainsi, à la lumière des arguments déployés dans ce chapitre, cette emphase issue d'un livret de présentation des Laboratoires Servier de 1969 présente en ouverture du présent chapitre prend tout son sens :

> « Nos sujets de recherche sont choisis, essentiellement, en fonction des nécessités thérapeutiques, et la conception de corps nouveaux se présente à nous comme un devoir.
> L'orientation scientifique de notre laboratoire a pour critère l'utilité sociale. Elle s'exerce là ou [sic] les besoins de la médecine sont et seront, demain, les plus pressants. Chaque fois qu'une série chimique s'avère riche d'applications, c'est sur cette série que nous faisons peser tout le poids de nos investigations »[286].

L'utilité sociale perçue par les Laboratoires Seriver est ici le traitement des effets du surpoids, avec un positionnement de la part du laboratoire dans la rubrique des troubles métaboliques.

Dans la série de molécules « dérivées du phényl-amino propane » identifiées un peu comme un filon d'or une première molécule, la fenfluramine, commercialisée sous le nom de Pondéral®, est positionnée par les Laboratoires Servier comme un traitement strict de l'obésité.

En multipliant les placements de molécules sur le marché, les Laboratoires Servier poursuivent une stratégie de différenciation et de construction d'identité marketing de molécules chimiquement proches en leur assignant un champ d'action contingent, mais spécifique. Pour le benfluorex, le laboratoire investit et de ce fait contribue à construire et légitimer le profil pathologique d'un utilisateur idéaltypique : le « polysurchargé ». Cette hybridation se construit avec comme terreau une compréhension des maladies par le biais des facteurs de risques en plein essor.

Les dérivés d'amphétamine apparaissent alors comme une famille chimique digne d'intérêt, poussant ainsi le laboratoire à développer plusieurs molécules avec des usages proches, mais distincts au sein d'un département de recherche spécifique.

---

[286] LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*, p. 11.

Le parcours scientifique, bien que commun pour les fenfluramines et le benfluorex en son début, se voit peu à peu diverger, menant finalement à un destin régulatoire différent. Les applications de ces molécules étant présentées comme spécifiques et distinctes : les fenfluramines seront légalement des coupe-faims, et le benfluorex un traitement des troubles métaboliques athérogène. Les statuts et indications des deux molécules vont définir par la suite non seulement leurs modalités de prescription, mais également leurs usages.

Chapitre 2 _Utilisateur-type du Mediator® : création de l'identité d'une molécule

Après avoir étudié la construction du profil pathologique du « polysurchargé » qui fait exister un besoin thérapeutique auquel les Laboratoires Servier tentent de répondre par la mise au point du Mediator®, il s'agit de s'intéresser à la deuxième figure des personnes benfluorex : celle d'utilisateurs. On peut observer trois manières de concevoir les utilisateurs qui coexistent : (1) « l'utilisateur cible marketing » espéré et adressé par l'industriel (2) l' « utilisateur officiel » désigné par l'autorisation de mise sur le marché et (3) l' « utilisateur effectif », faisant réellement usage du médicament. Il convient de préciser la terminologie choisie dans ce chapitre, en effet, le terme d' « utilisateur-type » permet de caractériser ici les deux premières des trois réalités alors que celui d' « usager » sera appliqué ensuite qu'en référence à l'utilisateur effectif, c'est-à-dire celui qui achète et ingère le comprimé. La méthodologie appliquée dans ce chapitre repose respectivement sur une analyse (1) d'éléments publicitaires repérés dans des revues médicales, mais également sur des brochures destinées aux professionnels (2) les documents relatifs à l'autorisation de mise sur le marché principalement figurant dans les annexes du rapport de l'IGAS ainsi que collectés sur le site de l'Afssaps (aujourd'hui ANSM). Ce chapitre est centré sur « l'utilisateur officiel » et « l'utilisateur cible marketing », le chapitre suivant sera consacré aux « utilisateurs effectifs » que nous nommerons « usagers » par la suite.

I. L'utilisateur officiel désigné par l'autorisation de mise sur le marché ou l'identité administrative d'une molécule.

Il apparaît essentiel, pour comprendre qui est l'utilisateur officiel de s'intéresser au parcours du Mediator® sur le marché et de voir quelles sont ses indications et leurs évolutions durant la période de commercialisation du médicament. En effet, l'autorisation de mise sur le marché détermine qui peut se voir prescrire du Mediator® par son médecin. Ceci a été longuement

détaillé dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (l'IGAS)[287]. Il ne s'agit pas de refaire ici le travail de l'IGAS, mais d'identifier les grandes périodes de la vie administrative de ce médicament lorsque celui-ci disposait d'une autorisation de mise sur le marché.

A. Parcours administratif d'un médicament au début des années 1970 : la mise sur le marché du Mediator®

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Mediator® est accordée le 16 juillet 1974[288] par le Service central de la pharmacie et des médicaments placé sous l'autorité du ministre de la Santé publique et de la Sécurité sociale sollicité à cette fin le 29 novembre 1973[289].

En novembre 1973[290] les Laboratoires Servier adressent une demande d'AMM pour le Mediator®, étudié par le laboratoire sous le numéro 780 SE, au Service central de la pharmacie[291]. Conformément à la législation en vigueur[292], le dossier de demande d'autorisation précise la composition intégrale du comprimé (principe actif[293] et excipients, autrement dit les ingrédients), ainsi que la formulation de la préparation (les proportions de chacun de ces ingrédients). Sont également précisés : la nature du récipient amené à contenir les comprimés (« pilulier aluminium »), la voie d'administration (« orale »), les indications thérapeutiques (« Troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes. Troubles du métabolisme des lipides.

---

[287] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*

[288] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®, op. cit.*, p. 652-653 ANNEXE 2-5 : « Courrier du 16 juillet 1974 décision du ministre de la Santé » ; *Ibid.*, p. 654 ANNEXE 2-6 : « Courrier du 16 juillet 1974 au professeur Querauvillier ». Les détails relatifs aux modifications de l'AMM ont également été présenté dans notre mémoire de master 2. Solène LELLINGER « Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français » (2012).

[289] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®, op. cit.*, p. 628-633 ANNEXE 2-1 : « Courrier du 29 nevembre 1973 du Laboratoire Servier au Ministère de la Santé ».

[290] *Ibid.* ANNEXE 2-1 : « Courrier du 29 nevembre 1973 du Laboratoire Servier au Ministère de la Santé ».

[291] Cette appellation fut très précieuse pour exploiter les publications scientifiques relatives à cette molécule. En effet, même après la désignation du composé en tant que « benfluorex » en 1971 par l'OMS les publications scientifiques, principalement rédigées par les chercheurs des laboratoires Servier, ne font pas mention de cette dénomination commune internationale (DCI) mais conservent le numéro attribué à la préparation contenant le principe actif.

[292] S. CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique, op. cit.*, p. 477. Nous avons également Monique A. BERRY (dir.), *Traité de droit pharmaceutique*, Paris, Expansion scientifique française, 1975.

[293] Il faut noter que le principe actif est présenté comme Benzoate de {[méthyl-1(trifluorométhyl-3phényl)-2éthyl]amino}-2éthyl, chlorhydrate, il n'est pas fait mention de la dénomination commune internationale « benfluorex » pourtant attribuée en 1971.

Troubles du métabolisme des glucides. »), les contre-indications éventuelles (« Aucune contre-indication n'a été signalée au cours des essais »), les effets secondaires éventuels (« Aucun effet secondaire n'a été signalé au cours des essais »[294]), la posologie usuelle (« 1 à 4 comprimés dragéifiés par jour »), la durée de conservation proposée par le laboratoire (« 4 ans »), le type d'inscription au tableau des substances vénéneuses (« C » c'est-à-dire « la liste II des substances à risque actuelles exigeant une prescription médicale initiale obligatoire, mais permettant un renouvellement de l'ordonnance lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit »[295]), les lieux de fabrication et de contrôle (25, rue Eugène Vignat à Orléans) ainsi que le lieu de conditionnement (326, rue Marcellin Berthelot à Fleury-les-Aubray).

Les Laboratoires Servier prévoient dans cette demande de démarrer l'exploitation de la spécialité en octobre 1974, en réalité, le Mediator® n'est commercialisé qu'à partir de 1976. Cette exploitation est prévue dans les 24 pays dans lesquels un brevet a été déposé[296]. La demande d'AMM précise également les pays dans lesquels des expérimentations ont été réalisées[297]. Ce document descriptif est accompagné du « texte de projet d'étiquetage » et du « projet de fiche signalétique » ainsi que de plusieurs documents à caractères administratifs et régulatoires d'une part (« description du mode et des conditions de fabrications du médicament », « description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques » et le brevet) et de documents à caractère scientifique d'autre part (expertise analytique, pharmacologique, toxicologique, tératologique ainsi que les « expertises cliniques concernant l'activité et

[294] Les essais cliniques seront développés dans la sous-partie suivante.

[295] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 45. Il sera reclassé en 1977 dans le tableau A, ce qui donnera lieu à des échanges de courriers entre le Service Central de la Pharmacie et les Laboratoires Servier.

[296] À savoir l'Allemagne, l'Angleterre, l'Australie, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Danemark, l'Espagne, les États-Unis, la Finlande, la Grèce, la Hollande, l'Irlande, le Japon, le Mexique, la Norvège, la Nouvelle-Zélande, les Philippines, le Portugal, la « République Africaine Malgache », la Suède, la Suisse, l' « Union Sud-Africaine », l' « URSS ».

[297] Expérimentations réalisées en Australie, en Belgique, au Canada, au Danemark, en Espagne, aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Italie et en « République d'Afrique du Sud ».

l'acceptabilité clinique du Médiator »[298]). Ce dossier de demande d'AMM est accompagné d'un chèque d'une valeur de 2500 Frs au titre des droits à acquitter pour l'instruction de la demande.

Conformément à la législation en vigueur, les démarches administratives préalables sont réalisées par le laboratoire. Loin d'être imposée dans les pratiques d'après le Traité de droit pharmaceutique de 1975 la Dénomination commune internationale résulte d'une volonté de standardisation et d'uniformisation à l'échelle internationale pour faire face à la circulation des molécules :

> « Le Comité OMS d'experts pour l'unification des pharmacopées a établi des directives générales qui ont été adoptées dans une résolution par la Troisième Assemblée mondiale de la santé en mai 1950. Une première liste de dénomination commune internationale a été publiée en 1953 »[299].

La Dénomination commune internationale (DCI) permet de faire face aux problèmes que posent les noms de marques – notamment à l'international, et des dénominations scientifiques souvent complexes.

Le professeur Guignard est le rapporteur du dossier du Mediator® au Service central de la pharmacie[300] désigné le 20 décembre 1973 pour émettre un rapport dans un délai de 15 jours. Conformément à plusieurs arrêtés de 1972, les contraintes d'évaluation sont multiples[301], ainsi,

---

[298] On distingue les expertises cliniques suivantes : « Démonstration de l'activité du Médiator dans le traitement des hyperlipoprotéinémies primitives » (Pr J. Loeper, Pr J. Rouffy) ; « Étude en double aveugle de l'activité du Médiator sur la mobilisation des acides gras libres plasmatiques, sur la balance azotée et sur les dépenses énergétiques basale et post-prandiale » (Pr Agrégé M. Apfelbaum) ; « Étude de l'activité du Médiator dans les troubles métaboliques athérogènes glucido-lipidiques observés au cours du diabète clinique ou latent, avec notamment une étude en double aveugle » (Dr R. Deuil, Pr M. Plauchu, Pr H. Warembourg) ; « Étude comparative en double aveugle contre phenformine de l'activité du Médiator dans les troubles métaboliques athérogènes glucido-lipidiques au cours du diabète chimique ou clinique (Pr. J. Mirouze) ; « Étude d'activité et d'acceptabilité du Médiator dans l'athérosclérose avec notamment une étude en double aveugle » (Pr P.Y. Hatt, Dr C. Elbaz, Dr J. Freyria) ; « Étude de l'acceptabilité clinique et biologique du Médiator lors de traitements à moyen terme » (Pr G. Cabanel, Dr A. Creff, Pr M. Plauchu, Dr M. Zara) ; « Étude de l'acceptabilité clinique et biologique du Médiator lors de traitements au long cours » (Pr Agrégé J. Guyotat).

[299] M. A. BERRY (dir.), *Traité de droit pharmaceutique*, *op. cit.*, p. IXC10.

[300] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®*, *op. cit.*, p. 646-650 ANNEXE 2-3 : « Dossier de présentation Mediator ».

[301] Voir S. CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique*, *op. cit.*, p. 477., à propos de l'Arrêté du 26 juin 1972. *Protocole applicable aux expertises analytiques des médicaments* : « L'expert doit justifier l'abandon des essais qu'il n'a pas jugé utile de réaliser. Dans le cadre des essais analytiques, l'expert mentionne qu'il a pris connaissance du dossier du fabricant en en paraphant chaque page. Il reproduit les protocoles utilisés par le fabricant pour les matières premières et le

ces derniers « précisent les protocoles à appliquer aux expertises analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments »[302]. Le rapport doit synthétiser les informations du dossier, notamment concernant les expertises toxico-pharmacologiques et cliniques.

Le rapporteur conclu dans le cas du Mediator® que :

> « la présente demande relative à un nouveau médicament de la famille de la fenfluramine ayant des propriétés métaboliques anti-athéromateuses [...] paraît recevable en ce qui concerne le plan toxico-pharmaco-clinque »[303].

Néanmoins des compléments sont demandés au laboratoire le 1er avril 1974, car « il ressort du dossier : que compte-tenu des liens de parenté chimiques de la molécule avec la fenfluramine il devra être procédé à une étude métabolique » et qu'« en outre il s'avère nécessaire d'approfondir l'exploration de la tolérance clinique et biologique de ce produit destiné à des traitements au long cours »[304]. La filiation entre les fenfluramines et le benfluorex est ici clairement établie pour le Service central de la pharmacie.

B. Du début des années 1970 à la fin des années 1990

Le 29 novembre 1973, la firme demande une autorisation de mise sur le marché pour les « troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes », « troubles du métabolisme des lipides » et « troubles du métabolisme des glucides »[305]. Cette autorisation lui est accordée le 16 juillet de l'année suivante et le Mediator® est commercialisé le 1er septembre 1976.

---

médicament terminé. Pour les matières premières non inscrite dans la Pharmacopée et pour le médicament terminé, l'expert justifie les méthodes de contrôle choisies par le fabricant, il expose et il interprète choisies par le fabricant, il expose et interprète les résultats obtenus. L'expert conclut son rapport en appréciant la validité des méthodes analytiques et celles des limites extrêmes acceptées pour les résultats de ces essais. »

[302] S. Chauveau, *L'invention pharmaceutique*, *op. cit.*, p. 477.

[303] A.-C. Bensadon, E. Marie et A. Morelle, *Enquête sur le Mediator®*, *op. cit.*, p. 649 ANNEXE 2-3 : « Dossier de présentation Mediator ».

[304] *Ibid.*, p. 651 ANNEXE 2-4 : « Courrier du 1 avril 1974 Laboratoire Servier au ministre de la Santé ».

[305] A.-C. Bensadon, E. Marie et A. Morelle, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 44.

Durant les 33 ans de commercialisation du Mediator®, les indications de prescriptions de ce médicament connues de nombreuses variations. En 1979, les indications du Mediator® sont modifiées et ce médicament est alors indiqué dans les « hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ou lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés ; la poursuite d'un régime est toujours indispensable » et comme « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale »[306].

Dans le cadre d'une mise à jour des dossiers des médicaments en 1987 à la suite de l'application d'une directive européenne[307], la seconde modification intervient. Le Mediator® est réévalué, dans un premier temps, avec les médicaments de la classe des « médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire ». Celui-ci est alors validé comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies »[308]. D'une part le Mediator® a perdu une de ses indications (celle relative au diabète) et d'autre part il est seulement qualifié d'« adjuvant ». Ce qualificatif implique qu'il ne constitue pas un traitement à part entière, c'est un complément pour des patients ayant un traitement en place. Deux ans plus tard, il est également réévalué avec la classe des « antidiabétiques et hyperglycémiants ». Selon le rapport de IGAS, dès 1987 :

> « La firme va utiliser cette perspective et demander un passage de l'indication écartée « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale » dans cette tranche »[309].

Du fait de son appartenance à plusieurs classes pharmacologiques, la décision de retirer l'indication concernant le diabète n'est pas appliquée et cette indication d'« adjuvant au régime du diabète » est maintenue l'autorisation de mise sur le marché étant renouvelée jusqu'en 1989.

Les Laboratoires Servier demandent une modification de l'AMM en 1995. Celle-ci est refusée, mais lors de la réévaluation de la molécule par le groupe de travail « endocrinologie/diabétologie » de l'agence du médicament, l'indication d' « adjuvant au

---

[306] *Ibid.*, p. 47.

[307] Sur la régulation européenne des médicaments voir : B. HAURAY, *L'Europe du médicament, op. cit.*

[308] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 48.

[309] *Ibid.*, p. 49.

régime du diabète » est toujours présente sur l'AMM initiale. La même année dans le cadre de la restriction des dérivés d'amphétamines dans les prescriptions, qui aboutira en 1999 à un retrait du marché de ce type de molécules, le benfluorex est seulement interdit dans les préparations magistrales[310].

En 1997, la firme demande le renouvellement de l'AMM du Mediator®[311]. La Commission d'autorisation de mise sur le marché décide de modifier l'AMM du médicament en avril. Celui-ci est indiqué alors comme « adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies » et l'indication concernant le diabète est retirée. Cependant, le courrier du 5 juin 1997 adressé aux Laboratoires Servier précise que l'indication concernant le diabète est toujours valable, information également confirmée en août[312]. L'année suivante, le laboratoire effectue une demande pour faire figurer l'indication « diabète de type II (non insulino-dépendant), en association avec un régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique »[313], mais la Commission d'AMM donne un avis défavorable.

L'indication d' « adjuvant au régime adapté dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale » est modifiée en 2001. Celle-ci implique que le Mediator® est autorisé comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »[314].

Ainsi entre 2001 et 2007, les indications du Mediator® sont « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » et « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Après le retrait de l'indication concernant les hypertriglycéridémies en 2007, seule

---

[310] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®, op. cit.*, p. 611 ANNEXE 1-64 : « Agence du Médicament (Direction de l'évaluation - unité de pharmacovigilance)(note du 20 décembre 1996) ». Nous revenons sur ce retrait dans le chapitre 4.

[311] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 51.

[312] Ibid., p. 52. : « une lettre du 5 juin 1997 (annexe 2-29) continue de renouveler l'AMM (réponse à la lettre de la firme du 24 janvier 1997) avec la formule « je vous rappelle que les spécialités dont les AMM ont été délivrées antérieurement au 1er décembre 1976 sont soumises à une validation dont le présent renouvellement ne saurait tenir lieu », ce qui sous-entend que l'indication « adjuvant au régime du diabète » est toujours valable. Cette lettre est de nouveau signée par Mme North ; une lettre du 4 août 1997 (annexe 2-30), toujours sous la signature de Mme North, écrit à la firme en faisant allusion à un entretien préalable : « je vous informe que vous pouvez maintenir l'indication thérapeutique du diabète » et valide l'annexe 2 de l'AMM (information destinée au public). Les nouvelles observations de l'Agence sur le projet de notice/étiquetage sont jointes au courrier. »

[313] *Ibid.*, p. 53.

[314] *Ibid.*, p. 113.

l'indication concernant le régime diabétique est maintenue jusqu'au retrait de la molécule de 30 novembre 2009[315].

Ces modifications de l'autorisation de mise sur le marché sont synthétisées dans l'encadré « Modification de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® » afin de mieux les visualiser. Elles sont le résultat non seulement d'un travail d'expertise au sein des instances chargées de la régulation, mais également le témoin de l'évolution de celles-ci. En effet, entre la mise sur le marché et le retrait du Mediator®, le système de régulation du médicament en France a connu de nombreuses transformations, outre l'application de directives européennes, la régulation du médicament rattachée au ministère de la Santé s'est transposée en 1993 dans une agence externe à la suite du scandale du sang contaminé, au sein de l'Agence du Médicament dont les compétences sont élargies avec la création de l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps) en 1998[316].

Ces modifications de l'autorisation de mise sur le marché induisent indubitablement une variation de l'utilisateur-officiel du Mediator® ou cours de sa commercialisation et de fait implique en théorie une adaptabilité de l'utilisateur cible marketing du laboratoire.

---

[315] F. MICHELET, *Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance*, *op. cit.*, p. 76.

[316] Sophie CHAUVEAU, « La demande de sécurité : l'épreuve des crises sanitaires depuis les années 1980 », *L'Atelier du Centre de recherches historiques. Revue électronique du CRH*, 2008, n° 02.

Encadré 2.1. Modifications de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator®

	Année	Indications
Indications lors de la délivrance de l'AMM	1974	• « Troubles du métabolisme troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes » • « Troubles du métabolisme des lipides » • « Troubles du métabolisme des glucides »
Première modification des indications	1979	• « Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ou lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés ; la poursuite d'un régime est toujours indispensable » • « Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale »
Réévaluation de la classe des « médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire »	1987	• « Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » • MAIS maintien de « adjuvant au régime du diabète » en raison de l'appartenance à plusieurs classes thérapeutiques
Réévaluation de la classe des « antidiabétiques et hyperglycémiants »	1989	
Demande de modification de l'AMM par la firme et réévaluation de la molécule par le groupe de travail « endocrinologie/diabétologie »	1995	
Restriction des dérivés d'amphétamines dans les prescriptions	1995	• Interdiction du benfluorex dans les préparations magistrales
Renouvellement de l'AMM	1997	• « Adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies » • Retrait de l'indication concernant le diabète
Modification de l'AMM	2001	• « Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » • « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »
Modification de l'AMM	2007	• « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »
Retrait	2009	

C. Le Mediator® dans le monde

Les utilisateurs officiels d'un médicament sont déterminés d'une part par les indications officielles de la molécule. Ils dépendent d'autre part de la distribution commerciale de la molécule. Il convient ainsi de s'intéresser au caractère global d'un médicament. Il ne faut pas oublier que le médicament traverse les frontières. Si le regard porté sur le Mediator® depuis son retrait des pharmacies en novembre 2009 est essentiellement centré sur le cas français il convient de souligner que les figures des personnes benfluorex se répartissent dans plus de 50 pays.

Le benfluorex est progressivement commercialisé dans plus de 50 pays, principalement en France, Italie, Espagne et quelques pays d'Amérique latine, le sud de l'Asie et l'Afrique (Figure 2.1[317]) comme traitement des troubles métaboliques. Il a été autorisé au Mexique, mais n'a pas circulé pour cause d'embargo.

Précisons ici que les Laboratoires Servier ont effectué des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour chacun de ces pays. Pour le cas de l'Europe notamment, il ne faisait pas l'objet d'une procédure standardisée dans la mesure où celle-ci n'était pas en place dans les années 1970[318].

---

[317] Carte réalisée avec le logiciel Khartis notamment d'après les informations de l'Étude Régulate *Mediator : résultats à 4 ans du suivi échocardiographique des patients diabétiques après avoir été traités 1 an par benfluorex ou par pioglitazone dans le cadre de l'essai clinique REGULATE*, http://actu.servier.fr/content/mediator-r%C3%A9sultats-%C3%A0-4-ans-du-suivi-%C3%A9chocardiographique-des-patients-diab%C3%A9tiques-apr%C3%A8s-avoir, consulté le 19 février 2014.

[318] Sur la construction de la régulation européenne du médicament voir notamment B. HAURAY, *L'Europe du médicament, op. cit.*

Figure 2.1. Le benfluorex dans le monde en 2005.

Parmi ces différentes situations, nous pouvons noter que cette molécule n'a pas été approuvée par l'agence du médicament américaine, la Food and drug administration (FDA), car selon elle, le benfluorex ne semble pas avoir de nouvelle application thérapeutique (Figure 2.2)[319].

[319] Impression d'écran du site internet de la *Food and Drug Administration* du 13/10/2011. Il est intéressant de noter que cette version est obsolète dans la mesure où, une recherche ultérieure à partir du numéro de dossier revoie la demande n'est plus indiquée comme concernant le benfluorex mais la phentermine (voir *Import Refusal Report*, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/importrefusals/index.cfm, consulté le 20 mars 2017. Référence du refus : 3005759939 || Servier S Pte Ltd || 60RDB16 || 16-Jun-2006 || 112-1963850-1/1/2). Après avoir contacté la *Division of Drug Information* de la *Food and Drug Administration*, à ce propos en février 2015, il s'avère qu'ils n'étaient pas en mesure de me renseigner sur ce constat car l'accès aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché des spécialités refusées n'est pas accessible : « Because Benfluorex is not an FDA approved drug any information on Benfluorex that has been submitted to FDA is considered confidential and are not releasable to the public ».

Import Refusal Report

Refusal Details as Recorded in OASIS by FDA

for Refusal 112-1963850-1/1/2

Manufacturer FEI	3005759939
Manufacturer Name	Servier S Pte Ltd
Manufacturer Address line 1	510 Thompson Rd
Manufacturer Address line 2	
Manufacturer's City	Singapore
Manufacturer Province/State	
Manufacturer Country/Area	Singapore
Product Code	60RDB16
Importer's Product Description	650880794070 BENFLUOREX HYDROCHLORIDE
Refusal Date	16-Jun-2006
FDA District	SEA-DO
Entry/doc/line/sfx	112-1963850-1/1/2
FDA Sample Analysis	No
FDA Record of Private Lab Sample Analysis	No

Charge(s)	**Violation Code**	**Section**	**Charge Statement**
	UNAPPROVED	505(a), 801(a)(3); UNAPPROVED NEW DRUG	The article appears to be a new drug without an approved new drug application.

Figure 2.2. Détail du refus d'importation suite à une absence d'autorisation de mise sur le marché pour le benfluorex par la Food and Drug Administration

Sur ce document on peut constater que le benfluorex, dont la demande d'importation américaine est refusée émane de la filiale singapourienne des Laboratoires Servier. La demande d'importation du benfluorex est refusée par la FDA le 16 juin 2006, car pour l'agence, le benfluorex représente un nouveau médicament sans AMM américaine.

II. « À qui, en toute logique, prescrire Mediator ? »[320] : l'utilisateur-type du médicament selon le laboratoire

A. « Il est dans votre salle d'attente » (1980) : campagnes publicitaires et information de la communauté médicale

L'utilisateur-type est défini d'une part par l'utilisateur officiel et d'autre part par l'utilisateur cible marketing. Celle-ci correspond à une transposition des indications définies dans l'autorisation de mise sur le marché par le discours d'un industriel pour promouvoir sa molécule et inviter les médecins à la prescrire. Ainsi, l'autorisation de mise sur marché, là où elle est obtenue, et la distribution de la molécule donne régulièrement lieu dans les années 1970 à des campagnes de promotion et de lancement du produit.

La commercialisation du Mediator® a lieu en septembre 1976, soit deux ans après l'obtention de son autorisation de mise sur le marché. Cette mise sur le marché s'effectue sur fond d'une importante campagne publicitaire destinée aux médecins notamment via les revues médicales et qui met l'accent sur la nouveauté que représente le Mediator®.

Cette campagne présente le Mediator comme une « découverte » qui est le « traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes » et qui « oriente les lipides vers le cycle de Krebs » (Figure 2.3).

C'est l'action du Mediator® sur l'ensemble du métabolisme qui est ainsi mise en avant. La manière dont cet argument a été construit est présentée dans la partie suivante et repose principalement sur le fait que le Mediator® posséderait une action multiple sur les différents troubles métaboliques (diabète, hypercholestérolémie, hyperuricémie). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, ces différents constituants du syndrome métabolique sont identifiés comme liés aux maladies-cardiovasculaires.

[320] Publicité pour le Mediator® de 1977.

Figure 2.3. Publicité du Mediator dans la revue "La médecine praticienne" en septembre 1976.

Ainsi, en dehors de cette publicité qui est dans la même lignée que d'autres publicités de l'époque[321], ce qui distingue le Mediator® est qu'il s'adresse à des patients polypathologiques et qu'il permet ainsi de réduire le nombre de molécules que l'usager doit prendre et évite ainsi la polymédication. D'autres stratégies publicitaires dans la logique d'une démarche de marketing scientifique se démarquent des autres publicités que l'on peut observer à l'époque[322]. Par exemple une publicité parue en septembre 1976 (Figure 2.4) qui se présente de prime abord comme une lettre de Jacques Servier s'adressant directement aux médecins, plutôt qu'une publicité reprenant le visuel de la molécule ou de son conditionnement. On peut y lire, en dessous d'une photographie de Jacques Servier et de trois collaborateurs comme pris sur le vif au milieu d'une réunion de travail, que le Mediator® est une véritable découverte, Servier invitant les médecins à « lui consacrer quelques minutes de leur temps » et explique que :

[321] En observant les numéros de *La médecine praticienne* de 1974 à 1976 il a été possible de voir des publicités pour d'autres médicaments (du même laboratoire ainsi que d'autres laboratoires) et il apparaît que ce type de publicités se place dans la lignée des autres publicités.

[322] J.-P. GAUDILLIERE, « From Propaganda to scientific marketing », *op. cit.* ; J.-P. GAUDILLIERE et U. THOMS, *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century, op. cit.*

> « Cette nouvelle molécule se distingue singulièrement par l'originalité de ses effets métaboliques : agissant au carrefour des métabolismes des lipides et des glucides, Médiator peut être considéré comme le premier traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Logique, car s'il restreint l'absorption et la synthèse des lipides, il facilite également la pénétration cellulaire du glucose, et oriente ainsi les lipides vers leur combustion énergétique dans le cycle de Krebs, selon l'adage classique : 'les lipides brûlent au feu des glucides'. »

Dans cette publicité, Jacques Servier s'adressant au médecin, de confrère à confrère permet de dépasser le lien commercial qui structure de fait la relation prescripteur/industriel dans la mesure où c'est le médecin qui, par sa prescription, rend possible la délivrance du médicament. Jacques Servier invite donc les médecins à prescrire ce nouveau médicament à l'utilisateur cible marketing :

> « C'est à vous qu'il appartient maintenant de juger du progrès que représente Médiator, chez vos malades hyperlipidémiques, ou présentant un trouble de la tolérance au glucose, ou déjà athéroscléreux.
> Souhaiterai-je que pour vous aussi, Médiator soit une découverte. Je souhaite surtout que l'échange se poursuive et que vous nous communiquiez, à votre tour, votre expérience de Médiator. Votre opinion aura pour moi la plus grande valeur.
> Votre Dévoué Confrère
> Docteur J. Servier »

Cette « lettre » est suivie de trois pages de présentation de la molécule. Les effets (et bienfaits) du Mediator® sont brièvement présentés sur une apparente base scientifique : schémas, tableaux et diagrammes viennent agrémenter ce document et participent à la construction de l'argument publicitaire consistant à faire du Mediator® un traitement de référence et à l'imposer auprès des praticiens comme la meilleure option pour leurs patients. La rhétorique sur les effets est la même que dans l'ensemble des publicités sur ce médicament : comme son nom l'indique, le Mediator® posséderait une activité sur l'ensemble du métabolisme et permettrait de traiter des patients polypathologiques.

Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte...

La recherche française se devait une découverte dans le domaine des surcharges métaboliques athérogènes.

Médiator nous a demandé plus de dix ans de recherches. Je vous propose de lui consacrer quelques minutes de votre temps.

Il arrive en effet qu'un nouveau médicament soit une découverte.

Cette nouvelle molécule se distingue singulièrement par l'originalité de ses effets métaboliques : agissant au carrefour des métabolismes des lipides et des glucides, Médiator peut être considéré comme le premier traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Logique, car s'il restreint l'absorption et la synthèse des lipides, il facilite également la pénétration cellulaire du glucose, et oriente ainsi les lipides vers leur combustion énergétique dans le cycle de Krebs, selon l'adage classique : "les lipides brûlent au feu des glucides".

C'est à vous qu'il appartient maintenant de juger du progrès que représente Médiator, chez vos malades hyperlipidémiques, ou présentant un trouble de la tolérance au glucose, ou déjà athéroscléreux.

Souhaiterai-je que pour vous aussi, Médiator soit une découverte. Je souhaite surtout que l'échange se poursuive et que vous nous communiquiez, à votre tour, votre expérience de Médiator. Votre opinion aura pour moi la plus grande valeur.

Votre Dévoué Confrère.

Docteur J. Servier

Figure 2.4. Publicité issue de "La médecine praticienne" (1976).

Parallèlement aux publicités insérées dans des revues médicales, on peut aussi noter d'autres stratégies marketing telles que les dépliants sur papier glacé, les brochures par exemple (Figure 2.5)

Figure 2.5. Exemples de brochures promotionnelles du Mediator® destinées aux prescripteurs (vers 1975).

Ces supports marketing accompagnent la vie du Mediator®. On retrouve également des « cadeaux » distribués aux médecins tels que les supports de prise de note (Figure 2.6).

Figure 2.6. Bloc de prise de notes distribué aux médecins à la fin des années 1990.

Cette stratégie publicitaire est critiquée dès 1977. En effet, dans la revue *Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique*[323], la rubrique « Sur la sellette » consacre quelques pages au Mediator® et à la stratégie marketing des Laboratoires Servier :

> « Cinquième au classement par le chiffre d'affaires, ils sont le champion français de la "promotion médicale", c'est-à-dire de la publicité, de la relance postale, de la visite médicale, etc. (1er rang pour les dépenses consacrées à ce domaine en 1975).
> Chaque médecin a d'ailleurs pu mesurer cette suprématie, en soupesant et en tâtant les luxueux papiers reçus en surabondance durant ce trimestre à propos du MÉDIATOR.
> "Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte…" c'est là le mot d'ordre clef de ces laboratoires en vue de faire prescrire MÉDIATOR. De quoi faire hésiter un régiment d'incrédules…
> Et cela d'autant plus que les indications sont quasi universelles : "Contre les hyperlipidémies, qu'il s'agisse d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, d'hyperlipidémies mixtes. Chez les diabétiques, dans le diabète patent…en traitement d'appoint important, dans le diabète asymptomatique. Chez tous les athéroscléreux potentiels ou avérés."
> Ça en fait du monde tout ça !
> Ça en fait des centaines et des centaines de milliers de boîtes à vendre !
> Pendant des années ! … Et à 28,10 F la boîte, ça fait du 84,30 F le mois de traitement ! … »[324].

La « promotion médicale » ici dénoncée est en effet un élément très critiqué, encore aujourd'hui par les défenseurs de l'information médicale indépendante de l'industrie pharmaceutique telle que l'association *Mieux prescrire* éditrice de *La Revue Prescrire*[325], ou encore le collectif FORMINDEP[326]. Cette activité représente le premier poste de dépense pour les industries pharmaceutiques. Selon Jérôme Greffion :

> « Les dépenses de vente et de marketing – dont les dépenses de promotion sont la principale composante – semblent ainsi avoir dépassé les coûts de

[323] Cette revue crée en 1975 est indépendante des entreprises du médicament. Précède la revue *Prescrire* et accompagne l'émergence de discours critiques vis-à-vis du médicament comme par exemple celui d'Henri Pradal.

[324] « Sur la sellette », *Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique*, 1977.

[325] *Pourquoi Prescrire ?*, http://www.prescrire.org/Fr/12/32/0/0/About.aspx, consulté le 3 novembre 2018.

[326] FORMINDEP, *Le Formindep se retire des Assises du médicament*, http://www.formindep.org/Le-Formindep-se-retire-des-Assises.html, consulté le 2 novembre 2018.

> production, et sont bien supérieures à ceux de recherche et développement »[327].

La promotion du médicament auprès du prescripteur s'effectue également par le biais de la visite médicale, où le discours du délégué médical ou visiteur médical est calibré. S'il peut être perçu comme une méthode d'information sur un médicament « à la source » de la part du médecin, il s'agit aussi pour l'industriel d'établir des relations de proximité avec le médecin et de promouvoir une molécule[328]. Cela permet à l'industriel de s'assurer que le médecin puisse identifier l'utilisateur cible marketing lorsqu'il vient le consulter.

B. Le marketing « indirect »

Le recrutement indirect d'utilisateurs-type poursuit encore bien d'autres routes. Les campagnes publicitaires et médicales s'accompagnent également d'une série de publications à caractère scientifique dans des revues médicales. Ces publications se distinguent de celles diffusées en amont de la commercialisation du Mediator®.

Le Mediator® est présenté à la presse médicale lors d'une grande conférence de presse[329] qui a lieu en septembre 1976, soit 2 ans après l'obtention de son AMM. Parallèlement à cela, la promotion du Mediator® s'effectue via un numéro spécial de *La Médecine Praticienne* qui reprend les grands axes de cette conférence de presse. J'ai choisi de détacher cette stratégie de la campagne publicitaire plus classique constituée de pages publicitaires dans les revues médicales, de brochures et de visites médicales, car cette démarche représente une nouvelle forme de marketing scientifique assez inédite. Bien que ceci fasse intégralement partie d'une stratégie marketing globale, on est ici face à un hybride entre publicité formelle et articles scientifiques, et ceci est intéressant dans la mesure ou sur toute la durée étudiée concernant

---

[327] J. GREFFION, *Faire passer la pilule*, *op. cit.*, p. 10.

[328] J. GREFFION, *Faire passer la pilule*, *op. cit.* ; Jérôme GREFFION, « Contrôler la promotion des médicaments auprès des médecins », *Savoir/Agir*, 2011, n° 16, p. 43-50 ; Q. RAVELLI, *La stratégie de la bactérie*, *op. cit.*

[329] « Présentation de Médiator à la presse médicale », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 53-54.

cette revue[330], le Mediator® est le seul médicament ayant bénéficié d'un numéro spécial dans celle-ci[331]. L'éditorial de cette revue précise que :

> « En prenant la décision de consacrer un numéro spécial aux travaux pharmacologiques et cliniques qui ont abouti à la naissance de Mediator, « La Médecine Praticienne » a voulu inaugurer une nouvelle manière de concevoir les relations entre les Laboratoires pharmaceutiques et les membres du corps médical.
> Car les uns et les autres sont complémentaires dans leurs actions : on l'oublie trop souvent… Que feraient les laboratoires sans les médecins pour utiliser leurs produits ?... Mais que feraient les médecins s'ils étaient privés de cet « outil » essentiel à leur action quotidienne : le médicament qui soulage et guérit.
> Les uns et les autres doivent donc mieux se connaître, pour mieux s'estimer.
> C'est pourquoi nous avons voulu réaliser un contact plus direct, plus immédiat, mais aussi plus intime et confiant, entre ceux qui inventent et fabriquent les médicaments et ceux qui les utilisent, pour le plus grand bien des malades.
> La sortie du Mediator représentait l'occasion privilégiée pour cette tentative, puisqu'il s'agit d'un agent thérapeutique d'un type exceptionnel, sans doute chef de file d'une nouvelle famille médicamenteuse : à la fois curatif, bien sûr, mais aussi (et surtout) préventif des désordres métaboliques qui perturbent les cycles biologiques et sont finalement les vraies causes de la plupart de nos maladies.
> Nous espérons que cet essai sera bien accueilli de part et d'autre »[332].

Cet extrait est très intéressant à plusieurs titres. Tout d'abord par la revendication d'une nécessité de ce qui relève plus d'une collaboration entre l'industrie et le médecin que d'une relation commerciale. Le début des années 1970 est marqué par l'émergence d'un discours critique vis-à-vis du médicament et des stratégies des laboratoires pharmaceutiques qui mettraient au point des molécules avec pour principal objectif le profit qu'ils pourraient en tirer. Ainsi ce « contact plus direct, plus immédiat, mais aussi plus intime et confiant » entre les industriels et les médecins est en réalité une nouvelle manière de concevoir l'information médicale délivrée par les industries pharmaceutiques – autrement dit la publicité pour un

[330] Archives de la médecine praticienne de 1974 à 1986.

[331] La Médecine Praticienne, Spécial Mediator, n°643 bis, novembre 1976

[332] « Spécial Médiator », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 2.

médicament. Si ce contact est plus direct, il n'en reste pas moins unilatéral dans la mesure où il n'y a pas de retour du médecin vers l'industriel par ce biais-là (contrairement à la visite médicale durant laquelle une rencontre effective entre un représentant de l'industrie et le médecin a lieu). D'autre part, la décision de produire un numéro spécial à partir des éléments concernant le Mediator® n'est pas anodine, car il répond à la préoccupation liée au profil pathologique du « polysurchargé » dont nous avons présenté la construction dans le chapitre 1.

La revue valorise une communication directe entre l'industrie pharmaceutique et les médecins, prescripteurs des marchandises promues et s'en fait le relais. Cet éditorial, tout comme l'ensemble du numéro spécial, met en avant les propriétés novatrices du Mediator® et l'inscrit dans plusieurs familles pharmacologiques.

Après un article sur les risques cardiovasculaires ainsi qu'un article sur la manière de les rechercher, le numéro spécial se focalise sur les « surcharges lipido-glucidiques athérogènes » pour se concentrer sur le Mediator® comme « réponse logique à un problème thérapeutique », en précisant ses actions multiples (et présente des schémas illustrant le mode d'action du médicament), ainsi que l'étude multicentrique menée. Ce numéro spécial tente ainsi d'imposer le Mediator sur un marché important en raison des pathologies traitées, représentant des facteurs de risques cardiovasculaire et s'inscrit ainsi dans une gamme de traitements préventifs de pathologies dont la morbidité est importante.

On peut noter que sur la cinquantaine de pages que compte ce numéro spécial, on ne dénombre pas moins de 80 apparitions du nom du médicament sous sa dénomination commerciale : Mediator et que le nom de la molécule en DCI, benfluorex, n'apparaît qu'à la 56ème page accompagnée de la formule chimique.

Ce document apparaît comme étant une méthode de marketing que l'on pourrait qualifier d' « indirect » ou selon les travaux de Jean-Paul Gaudillière de scientifique dans la mesure où cette tentative ne s'inscrit pas dans une démarche publicitaire classique de l'industrie pharmaceutique reposant sur les pages de publicité dans les revues, les brochures et dépliants distribués aux médecins ou encore par exemple les cadeaux floqués au nom du médicament (accessoires de bureaux tels que des stylos, porte-crayons, presse-papiers, blocs-notes, etc.).

Il semble pertinent de s'attarder sur le contenu et la structure argumentative de ce document afin de mieux saisir ses spécificités en comparaison avec les autres méthodes marketing déployées par les Laboratoires Servier et de quelle manière cela s'inscrit dans la continuité de la construction du profil pathologique du polysurchargé afin d'orienter les prescripteurs dans leur décision de prescription du Mediator® à l'utilisateur-type. La semblante argumentation scientifique sera à mettre en regard des résultats de l'enquête sur les perceptions et pratiques des cardiologues au chapitre 5.

Le numéro spécial de la revue *La médecine praticienne*, comporte huit sections. Trois articles permettent d'asseoir l'utilité de ce médicament : « Les facteurs de risque cardiovasculaires » de L. Guize ; « Les facteurs de risque en pratiques. Quand et comment les rechercher ? » de B. de Rougé et « Les surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Un problème thérapeutique » de J. Jaillard. L'article de L. Guize décrit l'incidence de ses pathologies et indique que les maladies cardiovasculaires touchent préférentiellement les hommes. Accentuant le fait qu'il faille « insister sur la fréquence des maladies méconnues et négligées » et que « la maladie vasculaire débute dès que sont présents des facteurs de risques »[333], l'auteur insiste également sur le fait qu' « un contrôle (même incomplet) des facteurs de risque dépasse de loin les apports réunis de la réanimation et de la chirurgie dans la prévention et le traitement global des maladies cardiovasculaires au sein d'une population »[334]. L'auteur présente des enquêtes prospectives telles que celle de Framingham présenté dans le chapitre 1. L'article insiste sur le fait que l'étiologie de ses maladies est plurifactorielle avec « souvent intrication et cumul des facteurs de risques »[335] qui doivent être traités. Le second article est très synthétique et expose en une page un tiers la manière dont il faut procéder pour dépister ces facteurs de risques. L'utilité de ce dépistage ne fait pas de doute si l'on considère l'article précédent. L'objectif est d'amener les médecins, lecteurs de cette revue à changer leurs habitudes et demander des bilans sanguins dans un objectif de « prévention primaire » (c'est-à-dire avant un accident

---

[333] L. GUIZE, « Les facteurs de risque cardiovasculaire », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 7-18, p. 8.

[334] *Ibid.*

[335] L. GUIZE, « Les facteurs de risque cardiovasculaire », *op. cit.*

cardiovasculaire), car « ces facteurs du risque athérogène sont très souvent d'une remarquable discrétion clinique »[336]. Le « bilan complet de la maladie athéromateuse » se déroule lors d'une consultation avec un « interrogatoire qui doit préciser les antécédents familiaux » notamment, « la mesure de la taille et du poids [...] et prise de la tension artérielle » et un « bilan métabolique complet ». La prise en charge conseillée si ces examens révèlent un ou plusieurs facteurs de risque est la suivante :

> « - Dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques portant sur le ou les métabolismes perturbés : restriction calorique globale ou suppression de l'alcool ou diminution des glucides dans l'alimentation, ou encore remplacement des graisses habituelles (composées essentiellement d'acides gras saturés) par des graisses à forte teneur en acides gras polyinsaturés, etc. ;
> - Dans le même ordre d'idées, la pratique d'un exercice physique et la suppression du tabac font partie de l'amélioration de l'hygiène de vie et font donc reculer l'échéance des manifestations cliniques de l'athérosclérose.
> Mais ces mesures sont bien rarement correctement appliquées et, même lorsqu'elles le sont, ne suffisent pas toujours à corriger tous les facteurs de risques. C'est alors que peut leur être adjointe une thérapeutique spécifique, qui améliore considérablement les résultats de la diététique, mais ne peut ni ne doit la remplacer »[337].

Ce dernier argument permet d'asseoir la nécessité d'un recours à un agent thérapeutique qui apparaît comme nécessaire face à la non-observance des recommandations par les patients, mais aussi en raison de leur efficacité relative qui se révèlent ne pas être suffisamment efficaces. Ceci permet ensuite de présenter le cas spécifique des « surcharges lipido-glucidiques athérogènes et d'introduire la molécule que le lecteur aurait presque oubliée. L'accent est mis sur les « rapports étroits qui, physiologiquement, unissent le métabolisme des glucides et celui des lipides »[338]. Face à cela, les possibilités thérapeutiques sont en fait disjointes, les molécules

---

[336] B. DE ROUGE, « Les facteurs de risque en pratique. Quand et comment les rechercher ? », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 19-20, p. 19.

[337] *Ibid.*, p. 20.

[338] Jacques JAILLARD, « Les surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Un problème thérapeutique », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 21-22, p. 21.

traitent d'ordinaire un seul des troubles du métabolisme, nécessitant donc une polymédication, car selon J. Jaillard, l'auteur de l'article, « les facteurs de risque ne s'additionnent pas ils se multiplient »[339]. C'est ici qu'est introduite la spécificité du Mediator® qui représente une « nouvelle voie thérapeutique » dans la mesure où d'après les résultats des études présentées, il permet d'éviter cette polymédication. S'en suit une présentation détaillée du médicament et de son mécanisme d'action sur le métabolisme (Figure 2.7).

Figure 2.7. a) Schéma du métabolisme humain b) Schéma du métabolisme humain et action du Mediator®

Ces schémas illustrent les voies métaboliques dans lesquels le Mediator® intervient. On observe que selon les cas de figure, celui-ci possède soit une action inhibitrice soit une action favorisante. Le caractère de traitement global des troubles métaboliques est ici vanté. La construction du profil du « polysurchargé » débouche scientifiquement et quasi naturellement sur le recours au nouveau médicament. Le profil rencontre et est associé à des utilisateurs-types.

[339] *Ibid.*

Il est intéressant de noter que la molécule, le benfluorex, n'apparaît pas dans cette présentation. Cet article de la revue n'est par ailleurs pas signé par des auteurs, ce qui laisse penser qu'elle est rédigée par le laboratoire. Ceci est important, car cela témoigne du caractère publicitaire sur la base des codes propres aux publications scientifiques. Schéma d'action, preuves pharmacologiques et cliniques sur les métabolismes lipidique et glucidique, mais également ses autres effets (sur l'hyperuricémie, la tension, l'anxiété, la vasoconstriction) agrémentés de diagrammes, schémas et tableau permettant d'illustrer la supériorité du Mediator® par rapport aux témoins sous placébo ou sans traitement (il n'est ainsi pas comparé à des traitements de référence). L'article s'appuie principalement sur les études réalisées dans le cadre de l'obtention de l'AMM (étude de pharmacologie clinique, les études cliniques, les expertises cliniques).

L'article suivant concerne une étude du médicament en ambulatoire. Signé de M. Glikmanas, J.P. Estivals, M.C. Giraudet et B. de Rougé il porte sur l'« Action de Mediator sur les facteurs de risque athérogène. Étude en ambulatoire – À propos de 555 dossiers ». Présenté comme une « ultime vérification dans des conditions se rapprochant au maximum de celles de la pratique médicale quotidienne »[340] se distinguant des études réalisées à l'hôpital où de nombreux paramètres notamment alimentaires sont contrôlés. Cette étude d'une durée de trois mois est réalisée dans 46 centres en France répartis sur l'ensemble du territoire et porte sur 555 patients (Figure 2.8).

[340] M. GLIKMANAS, J.P. ESTIVALS, M. C. GIRAUDET et B. DE ROUGE, « Action de Mediator sur les facteurs de risque athérogène. Étude en ambulatoire. À propos de 555 dossiers », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 37-46, p. 37.

Tranche d'âge (années)	Pas d'information	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Total
Nombre et âge des patients	5	10	45	54	125	135	132	45	4	555
Hyperlipidémie		1	5	19	47	55	55	21		203
Hypercholestérolémie		1	5	20	51	62	61	23		223
Hypertriglycéridémie		1	3	14	38	44	39	12		151
Diabète asymptomatique			2	9	19	24	13	4		71
Diabète avéré			2	4	36	27	41	7		117
H.T.A.		1	2	8	30	44	48	25	2	160
Goutte			2	2	7	9	9	1		30
Obésité		9	35	35	96	102	98	23	1	399
Athérosclérose compliquée	2		1	3	27	44	55	19		151

Figure 2.8. Caractéristiques des malades de l'étude en ambulatoire[341]

Dans ce tableau il est intéressant de constater que les patients cumulent plusieurs facteurs de risque : « les 555 malades présentaient au total 1379 facteurs métaboliques athérogènes, soit en moyenne 2,5 par malade »[342] allant ainsi dans le sens de l'intérêt d'un tel traitement qui se situe à la croisée de plusieurs affections métaboliques. D'après les résultats de cette étude, l'action du médicament sur les différents troubles évoqués permet une diminution des différents paramètres, cette diminution est qualifiée dans certains cas de « hautement significative » soit une diminution de 33% dans le cas des triglycérides par exemple, sans qu'il ne soit fait mention de la diminution ou non de ces paramètres dans un groupe témoin.

La méthodologie de cette étude est présentée dans un court article qui suit celui de la présentation des résultats de ladite étude. Ce qui peut sembler assez surprenant si l'on considère la structure classique d'une publication scientifique communément répandue (introduction, matériel et méthode, résultat et discussion). Cette « Étude multicentre de Mediator® en

[341] *Ibid.*, p. 38.

[342] *Ibid.*, p. 39.

ambulatoire » présentée par M. Glikmanas est exposée comme assez inhabituelle, car selon l'auteur, ce type d'étude est généralement « limité à quelques services hospitaliers » ce qui « diminue la portée de l'étude »[343]. En présentant cette étude de manière détaillée, cela permet de montrer aux médecins, lecteurs de la revue, que la méthodologie d'étude clinique innovante rejoint l'innovation chimique pour mieux démontrer les bénéfices du Mediator® et la manière dont il s'intègre facilement dans la pratique quotidienne. Les fiches à compléter (Annexe 4 p.502) permettent également de mettre en lumière l'intérêt de remplacer l'ensemble de la thérapeutique mise en place dans le traitement des différents troubles métaboliques des patients qui peuvent ensuite être remplacés par le seul traitement par Mediator®.

Un article reprend la « Présentation de Mediator® à la presse médicale » organisé par le laboratoire notamment à partir d'une conférence de presse. La première phase de cette présentation est effectuée par le dirigeant des Laboratoires Servier, Jacques Servier :

> « En préambule, le docteur Jacques Servier fait un brillant exposé d'ordre général sur la recherche telle qu'il l'envisage, en humaniste et en homme de prospective.
> Pour lui, la recherche doit être orientée vers l'utile, pour ne pas gaspiller l'énergie des chercheurs, et vers le futur, car, les résultats de recherches étant de plus en plus lointains, les efforts doivent être orientés non pas vers les besoins d'aujourd'hui, mais vers ceux qui existerons dans dix ans »[344].

L'introduction reprend un ensemble d'éléments communicationnels bien rodés qui sont déployés par le laboratoire et qui ont été présentés ci-dessus à savoir non seulement les brochures de présentation du laboratoire[345], mais également le film réalisé par Éric Duvivier *Le prix de l'avenir*[346]. Ces propos permettent également d'apporter une réponse « scientifique » face au discours critique vis-à-vis du médicament prenant de l'ampleur dans les années 1970. D'après l'article, le reste de la présentation était composée d'une intervention de L. Guize

---

[343] M. GLIKMANAS, « Étude multicentre de Médiator en ambulatoire. Méthodologie. », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 47-52, p. 47.

[344] « Présentation de Médiator à la presse médicale », *La Médecine Praticienne*, *op. cit.*, p. 53.

[345] SERVIER, *Les laboratoires Servier et leur village*, *op. cit.* ; LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, *op. cit.*

[346] E. DUVIVIER, *Le Prix de l'Avenir*, *op. cit.*

concernant les facteurs de risque athérogènes (qui a également ouvert le numéro spécial de *La Médecine Praticienne*) puis des présentations des chercheurs de l'Institut de Recherche Servier (L. Bérégi et M. Duhault) dépositaires du brevet sur la molécule ou ayant participé aux recherches[347]. Puis s'en suit la présentation de l'étude clinique par le docteur B. Riveline et la présentation de l'étude multicentre par le docteur B. de Rougé. Ce numéro spécial se conclut par une fiche pratique reprenant les indications, la posologie, la durée du traitement, les contre-indications, la tolérance et les associations avec d'autres traitements pour finir sur la formule chimique et les données de présentation. On peut noter que le nom du médicament « Mediator » apparaît plus de 180 fois dans l'ensemble de la publication, le nom de la molécule en DCI n'apparaît qu'une seule fois, dans la rubrique « Formule chimique » du dernier article « Mediator en pratique ».

Ce numéro spécial de revue médicale représente plus une méthode publicitaire que l'on pourrait qualifier de « marketing indirect ». Sous les traits d'une publication scientifique, reprenant ses différents codes, certes parfois dans le désordre, ce numéro spécial présente l'intérêt médical de ce traitement, la méthodologie déployée pour mener les études précliniques et cliniques ainsi que les résultats. Les auteurs pour certains médecins ou des chercheurs des Laboratoires Servier. Enfin, la présentation (pseudo)scientifique dans ce numéro spécial est associée aux pages de 2e, 3e et 4e de couverture qui reprennent des exemples de marketing plus direct que nous avons présenté précédemment (Figure 2.9).

[347] Le processus de recherche sur le Mediator® est présenté dans le chapitre 1.

Figure 2.9. Plusieurs pages publicitaires dans le numéro spécial de « La médecine praticienne » consacré au Mediator® (1976).

Par ailleurs, on constate à plusieurs reprises que le nom du médicament est estampillé sur certaines pages (Figure 2.10) et que le même code couleur : des dégradés de bleus sont utilisés dans l'ensemble du dossier pour les différents graphiques de présentation des résultats (Figure 2.11). Le choix de cette couleur qui est celle d'une boîte de Mediator® n'est pas anodin de même que les flèches symbolisant son action métabolique à différentes échelles. L'ensemble de ce numéro spécial de *La Médecine Praticienne*, permet d'imposer au médecin le fait que le Mediator® constitue la seule alternative possiblement envisageable dans le traitement d'utilisateurs-types porteurs de troubles métaboliques pour lesquels le Mediator® permet ainsi d'agir sur l'ensemble des facteurs de risques menaçant les individus.

Figure 2.10. Nom du médicament tel qu'il apparaît à plusieurs reprises dans le numéro spécial de La médecine Praticienne.

Figure 2.11. Différents graphiques représentant l'efficacité du Mediator®

Au-delà de ce numéro de revue, la vague de marketing indirect déferle également dans les revues scientifiques où des articles concernant les propriétés du Mediator® se multiplient en vantant ses mérites et son caractère révolutionnaire. On constate une récurrence des auteurs ainsi que des thématiques traitées dans différentes revues. La Figure 2.12 représente les auteurs identifiés ayant publié trois articles ou plus concernant les propriétés du Mediator® et plusieurs de ces auteurs ont publié conjointement. On constate par ailleurs que de nombreux auteurs sont chercheurs au sein des Laboratoires Servier.

Figure 2.12. Auteurs identifiés ayant publié trois articles ou plus concernant les propriétés du Mediator®[348].

Sur le même corpus, on observe une grande variabilité dans les années de publication des articles (Figure 2.13).

[348] Les articles ont été recensés à partir de la base de données PubMed à partir de toutes les dénominations connues dans un premier temps, mais également par ricochet à partir des bibliographies des articles ainsi que des bibliographies des bouchures sur le Mediator®. Les auteurs des publications concernant les valvulopathies médicamenteuses n'apparaissent pas sur ce graphique. Il s'agit uniquement des publications décrivant les effets thérapeutiques du benfluorex.

Figure 2.13. Nombre de publications présentant les propriétés du S992/780SE/benfluorex (1969-2013).

On observe plusieurs périodes d'intense production académique correspondant dans certains cas à la publication de numéros thématiques comme en 1975 ou en 1993. Si les publications de 1975 possèdent plusieurs thématiques (les effets de la molécule, son absorption, son efficacité métabolique), de nombreux articles de 1993 sont consacrés à son action antidiabétique. Mis en parallèle du parcours administratif de la molécule, ces publications prennent une autre dimension : les publications de 1975 visent à accompagner la commercialisation et celles de 1993 sont produites suite au retrait de l'indication « adjuvant au régime du diabète » par le groupe « médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire » et la demande de modification de l'AMM en 1995.

C'est cette diffusion d'information à une multitude de médecins à travers de sources d'information scientifique variées font advenir l'utilisateur-type dans la tête de ceux qui les reconnaîtront parmi leurs patients et les transformeront par leur prescription en usagers effectifs.

C. Une publicité de « bouche-à-oreille » et la demande des patients

Un autre aspect qu'il est nécessaire de prendre en compte dans l'étude des motivations de prescription, en dehors des recommandations et constructions de la communauté scientifique

et médicale ou des méthodes promotionnelles déployées par l'industriel pour promouvoir la molécule, consiste à ne pas perdre de vue les situations, très courantes dans la relation médecin-patient qui reposent sur une demande du patient de disposer de telle ou telle prescription. Ainsi, notamment dans le cas du Mediator®, il est important de s'intéresser à cette demande des patients. Informés par leur cercle familial ou relationnel plus large ou bien par des moyens mis à disposition depuis plusieurs années par le biais notamment des forums de discussion en ligne, les informations autour des médicaments circulent par d'autres voi(x)es que celle d'un professionnel de santé.

Dans le cas présent, ceci est corrélé avec les usages multiples du Mediator® notamment hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché. En effet, après la restriction de l'usage des amphétamines et de ses dérivés puis leur interdiction à la fin des années 1990, le Mediator® semble avoir pris le relais dans certaines prescriptions.

Concernant la période la plus récente, c'est-à-dire les dernières années de la vie du Mediator®, on constate un autre vecteur d'information hors du circuit classique des professionnels de santé (principalement autour de la relation médecin-pharmacien-patient) qui s'est constitué autour des forums sur Internet. Ce nouvel « espace public de la santé » pour reprendre l'expression de Madeleine Akrich et Cécile Méadel[349] qu'offrent les listes de diffusions, réseaux sociaux et forums permettent « une appropriation collective de l'information médicale et la constitution d'une forme d'expertise »[350]. Ces dispositifs sont utiles si l'on souhaite étudier les relations santé/société actuelles. En effet, bien que critiqués par les professionnels de santé[351] ils répondent à une demande des personnes voulant « jouer un rôle plus actif dans la prise en charge de leur santé »[352]. L'information médicale est généralement délivrée par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers…) l'asymétrie des

---

[349] Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Les échanges entre patients sur l'Internet », *La Presse Médicale*, 2009, vol. 38, n° 10, p. 1484-1490, p. 1485.

[350] *Ibid.*, p. 1484.

[351] *Ibid.*, p. 1489.

[352] Sandra AUBÉ et Christine THOËR, « La construction des savoirs relatifs aux médicaments sur Internet : étude exploratoire d'un forum sur les produits amaigrissants utilisés sans supervision médicale », *in* Lise RENAUD (dir.), *Les médias et la santé : de l'émergence à l'appropriation des normes sociales*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2010, p. 239-266, p. 240.

relations entre ces deux sphères rend difficile la prise de position d'un patient qui souhaite être acteur de sa santé (paternalisme, etc.), ici ce « différentiel de connaissance » peut être réduit[353] :

> « Le patient est sans doute transformé par ce passage à l'information numérique : celle-ci ne lui fournit pas seulement un accès à l'information plus efficace ou plus large ; elle peut lui permettre à la fois d'acquérir des connaissances de tous ordres (informations scientifiques aussi bien que partages d'expérience), d'élargir ses réseaux sociaux à des « pairs », d'aiguiser sa compréhension des problèmes, sa capacité à poser des questions ; elle lui fournit aussi des occasions de contribuer à la production de connaissances. »[354]

Les thématiques relatives à la nutrition, la perte de poids et les modes de vie n'échappent pas à ce phénomène :

> « Les forums s'avèrent [...] un lieu pour « tout dire », sous le couvert de l'anonymat, et pour être entendu, ce qui n'est pas toujours le cas dans le cadre de la consultation »[355].

En examinant les forums de discussion généralistes principaux (à savoir *Doctissimo* et *AuFéminin*) il apparaît que des messages relatifs au Mediator® notamment pour les dernières années de sa vie commerciale. Les messages concernent son action notamment anorexigène, l'expérience de l'efficacité par les participants à la discussion, la tolérance et les effets secondaires rencontres (nausées, diarrhée, maux de tête) ainsi que sa comparaison avec d'autres molécules. Ceci n'est pas spécifique au Mediator®, car :

> « Les médicaments occupent une place importante dans ces espaces d'échange, voire sont parfois l'objet principal de discussion. Les médicaments qui font l'objet de discussion sont pour la grande majorité des produits d'ordonnance, utilisés de manière régulière dans le cadre de la prise en charge des maladies chroniques. Les forums permettent ainsi aux usagers d'échanger sur l'efficacité ou l'inefficacité éprouvée des traitements ainsi que sur leurs effets secondaires. Cette reconnaissance de l'expérience de la maladie et de ses traitements participe du soutien

---

[353] *Ibid.*, p. 241.

[354] M. AKRICH et C. MEADEL, « Les échanges entre patients sur l'Internet », *op. cit.*, p. 1489.

[355] S. AUBE et C. THOËR, « La construction des savoirs relatifs aux médicaments sur Internet : étude exploratoire d'un forum sur les produits amaigrissants utilisés sans supervision médicale », *op. cit.*, p. 243.

émotionnel qui constitue également une des fonctions importantes de ces espaces d'échange »[356].

On observe également sur certains forums de discussion des usagers cherchant à se procurer du Mediator® sans ordonnance, devenant ainsi usagers sans prescription en s'affranchissant du médecin (Figure 2.14).

LIZA10754394
5 mars 2007 à 13h31
Dernière réponse : 6 mars 2013 à 10h23

BONJOUR JE VOUDRIAS ACHETER DU MEDIATOR PAR INTERNET SANS ORDENNANCE,C EST UN MEDICAMONT POUR LE CHOLESTEROL MAIS IL FAIT PERDE BEAUCOUP DE POID, JAI LE DEJA PRIS,CEST MON MEDECIN QUI M A LA DONNE ET JAI PERDU 10 KILOS MAIS LA JE PRIS 3 KILOS ET JE VEUX LE PERDRE LE PLUS VITE POSSIBLE.
SVP SI QULQUN SAIT COMMENT JE PEUX LACHETER ENVOYEZ MOI UN MESSAGE PRIVE MERCI

gaelle770
9 mars 2007 à 7h05

Si tu veux je t'en envoi
J'AI 2 BOITES QUE JE NE ME SUIS PAS SERVIE.
SI TU LES VEUX DONNE MOI TON ADRESSE EN PRIVE.
POUR MOI CELA N'A PAS MARCHE .

A+
GAELLE

Médiator
salut je me permet de t'écrire pour savoir si tu as toujours tes boites de médiator je suis très intéressée par te les racheter, je l'ai beaucoup utilisé et là je cherche à m'en reprocurer pour après mon accouchement.
Ecris moi sylvie
[redacted]
mille merci

Figure 2.14.Échanges sur un forum de discussion en ligne pour obtenir des boîtes de Mediator®[357].

Ainsi, on observe que l'usage est susceptible dépasser le cadre de l'utilisateur-type fixé d'une part par la régulation, la promotion et la prescription. Cependant, il faut noter ici que ce phénomène est marginal et ne concerne pas la majorité des usagers du Mediator®, notamment car il était disponible sur prescription. Nous voulions simplement illustrer le fait que le passage

[356] *Ibid.*

[357] *MEDIATOR - Forum libre Médicaments - FORUM médicaments*, http://forum.doctissimo.fr/medicaments/medicaments-libre/mediator-sujet_29278_1.htm, consulté le 4 novembre 2018.

de l'utilisateur-type à l'usager n'est pas immuable. Ce phénomène reste à la marge concernant l'initiation d'un traitement par Mediator®.

Les reconfigurations successives de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® font apparaître que la figure de l'utilisateur officiel est mouvante dans le temps. De fait, cela amène à des ajustements de l'utilisateur cible marketing, l'industriel devant en principe adapter sa communication et sa publicité sur les indications officielles de la molécule. Par la variabilité de ces deux modèles, l'utilisateur-type du Mediator® se transforme au cours de la vie du médicament.

Nous pouvons représenter ces deux premières figures des personnes benfluorex au sein d'un schéma que nous prendrons comme fil directeur au sein de cette thèse (Figure 2.15).

Figure 2.15. Schéma illustrant la coexistence des deux premières figures des personnes benfluorex.

L'utilisateur-type s'inscrit donc dans le profil pathologique du « polysurchargé » que le Mediator® propose de traiter. Si ce « polysurchargé » englobe un nombre important de personnes en surpoids présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, l'utilisateur-type n'en recouvre qu'une partie qui de plus est variable au cours du temps.

L'ensemble des éléments présentés dans ce chapitre apporte des réponses concernant la question que les Laboratoires Servier veulent que les prescripteurs se posent (Figure 2.16).

Figure 2.16. Extrait d'une publicité pour le Mediator® paru en 1976 dans la revue La Médecine Praticienne.

Lorsque les prescripteurs identifient des personnes susceptibles de correspondre à l'utilisateur-type, ceux-ci, par le biais de l'ordonnance qu'ils délivrent au patient qui les consulte, ils les font devenir usagers de la molécule.

Chapitre 3 _Usagers du Mediator® : une nouvelle perspective

De longue date, l'anthropologie du médicament insiste sur et démontre que le médicament n'est pas seulement ce que ses producteurs en disent, mais ce qu'il advient à partir du moment où il est posé sur un comptoir de pharmacie et ramené à la maison[358]. Les usages du médicament – et de ce fait les usagers – diffèrent dans ce qu'ils sont et font des utilisateurs cibles du marketing et des autorisations réglementaires. Ce chapitre prend la mesure de ce parti pris pour la molécule du benfluorex. Nous allons voir de plus près qui sont les utilisateurs effectifs du Mediator® que nous nommons spécifiquement à partir d'ici les usagers. Il s'agit de voir dans quelle mesure ceux-ci se différencient de l'« utilisateur-type » construit et de l' « utilisateur officiel », profils avec lesquels les médecins prescripteurs doivent jongler.

Pour cela, nous nous appuyons d'une part sur les données publiées concernant les usagers du Mediator®, mais surtout sur l'une des deux enquêtes par questionnaire réalisées dans le cadre de cette thèse destinée aux usagers du Mediator®. L'objectif est de saisir au plus près qui elles/ils sont et aller au-delà des informations disponibles pour le moment, principalement à partir des bases de données et publications de la Caisse nationale d'assurance maladie et du Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). En effet, ces chiffres reprennent les délivrances de Mediator® par les pharmacies, mais ne permettent pas de saisir

[358] Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Prendre ses médicaments/prendre la parole : les usages des médicaments par les patients dans les listes de discussion électroniques », *Sciences Sociales et Santé*, 2002, vol. 20, n° 1, p. 89-116 ; Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Problématiser la question des usages », *Sciences Sociales et Santé*, 2004, vol. 22, n° 1, p. 5-20 ; Sylvie FAINZANG, « Les médicaments dans l'espace privé : Gestion individuelle ou collective », *Anthropologie et Sociétés*, 2003, vol. 27, n° 2, p. 139-154 ; J. COLLIN, M. OTERO et L. MONNAIS-ROUSSELOT (dir.), *Le médicament au coeur de la socialité contemporaine*, *op. cit.* ; S. FAINZANG, « Les réticences vis-à-vis des médicaments », *op. cit.* ; S. FAINZANG, *Médicaments et société*, *op. cit.* ; Nils KESSEL et Christian BONAH, « Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980 », *in* Jeremy A GREENE, Flurin CONDRAU et Elizabeth Siegel WATKINS (dir.), *Therapeutic revolutions: pharmaceuticals and social change in the twentieth century*, Chicago, University of Chicago Press, 2017, p. 97-125.

qui sont réellement les usagers. Ils agrègent des chiffres utiles, mais ne donnent pas accès aux personnes derrière les chiffres.

I. Un « usager type » illusoire

Nous avons pu voir dans le chapitre 2 de quelle manière s'articulent l'utilisateur officiel ainsi que l'utilisateur type selon le laboratoire. Ces deux figures, qui se superposent parfois, coexistent avec une troisième celle d'« utilisateur effectif » ou « usager » . Qui sont ces usagers ? Même si les travaux sur la consommation de médicaments[359] se multiplient et permettent d'accéder à des éléments sur la consommation médicamenteuse, elles permettent rarement de se faire une idée fine des conditions d'usages d'une molécule ni ne donnent d'éléments sur les individus concernés[360]. Une autre approche réside du côté de l'anthropologie[361] qui permet de saisir certains comportements d'usagers, mais qui reste limitée par les limites des enquêtes qualitatives, ne permettant difficilement une vision globale.

La suite de notre analyse croise les données disponibles avec des éléments issus des enquêtes par questionnaires réalisées dans le cadre de cette thèse.

A. Âge, sexe et répartition géographique : les données connues sur les usagers

1. Des données difficilement accessibles : les ventes du laboratoire

Une première source de données permettant d'aborder la question de l'usager du médicament peut être envisagée par les données de consommation de ce dernier. Si l'on

[359] N. KESSEL, *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft?*, *op. cit.* ; N. KESSEL et C. BONAH, « Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980 », *op. cit.*, p. 100. : « IMS data provide clues to what was actually on the pharmacy counter, in contrast to what pharmacologists and physicians thought was new, pathbreaking, and revolutionary. These data provide ample information about which drug were purchased and in what quantities by pharmacies. »

[360] N. KESSEL et C. BONAH, « Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980 », *op. cit.*, p. 102.: « these sales figures of package units and prices cannot tell us exactly which medicines sufferers consumed for a given illness, or when they consumed them. Neither can they shed light on the motives of physicians, pharmacists, or patients in prescribing, dispensing, or consuming medications. »

[361] S. FAINZANG, *Médicaments et société*, *op. cit.* ; S. FAINZANG, « Les réticences vis-à-vis des médicaments », *op. cit.*

souhaite se pencher sur la consommation à proprement parler, il est très difficile d'obtenir des chiffres qui ne soit ni basés sur la délivrance en pharmacie[362] ni sur une approche individuelle.

Une approche permettant de se rapprocher de cette question réside dans l'indication du nombre de boîtes vendues disponible au sein des laboratoires pharmaceutiques. Pour le Mediator® il s'agit de boîtes de 30 comprimés enrobés dosés à 0,15g de benfluorex. Le passage de la boîte vendue à la prise du médicament reste néanmoins approximatif dans la mesure où l'on ne dispose pas des prescriptions associées aux ventes ni des pratiques concrètes individuelles. Il faut ainsi partir des recommandations de prescriptions : 3 comprimés par jours. Nous ne disposons pas davantage d'indications sur la durée du traitement ni sur la date d'initiation d'un traitement pour les personnes individuellement.

Enfin, une boîte vendue ne signifie pas une boîte consommée par l'usager et ne donnant pas d'indications sur l'observance.

À partir des limites exposées, on peut néanmoins considérer que les tendances de vente peuvent tout de même fournir certaines indications si l'on part du postulat que plus le nombre de boîtes vendues augmente, plus le nombre d'usagers qui se voit prescrire le médicament augmente[363] et avec lui la consommation effective du médicament augmente également (Figure 3.1).

[362] N. KESSEL et C. BONAH, « Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980 », *op. cit.*

[363] Il faut rappeler ici que le Mediator® était délivré uniquement sur prescription médicale. Celui-ci n'était donc pas disponible en vente libre (qu'on appelle aussi OTC pour *Over the counter*).

Figure 3.1.Nombre de boîtes de Mediator® vendues par les Laboratoires Servier (septembre 1976-novembre 2009)[364].

On observe qu'entre 1978 et 1987, le nombre de boîtes vendues est relativement stable. Celui-ci augmente ensuite progressivement jusqu'en 2005 où il atteint son maximum avec plus de 8,8 millions de boîtes vendues. Puis, entre 2006 et le retrait du médicament en 2009, le nombre de boîtes vendues diminue (sans qu'il y ait modification du conditionnement).

2. *Une nouvelle perspective d'étude : les données de l'assurance maladie*

Les travaux de la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (Cnamts), effectués à partir du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) permettent d'avoir l'aperçu le plus complet en ce qui concerne les données publiées[365]. Comme nous l'évoquions dans l'introduction générale de la thèse, les travaux de la

[364] Les ventes des années 1976 et 2009 ne concerne pas l'ensemble de l'année. Pour rappel, le Mediator® a été commercialisé en septembre 1976 et retire le 30 novembre 2009. C'est pour cela que nous avons choisi de mettre en avant cette nuance par rapport aux autres années avec une autre couleur. Les données (que nous avons reproduites sur ce graphique) ont été communiqués par les laboratoires Servier à l'Afssaps et exploitées notamment dans le rapport de Phillipe LECHAT, *Propriétés pharmacologiques du benfluorex*, AFSSAPS, 2010.

[365] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.* ; Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN et Michel PIOLOT, *Note complémentaire destinée à l'Afssaps : benfluorex et décès*, Paris, CNAMTS, 2010 ; A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN, J.-P. FAGOT, A. NEUMANN, D. SIMON, P. RICORDEAU, J.-L. MONTASTRUC et H. ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease », *op. cit.*

Cnamts ont été un élément ayant conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à retirer le Mediator® du marché[366].

On y retrouve notamment des données sur le sexe, l'âge, le département de résidence des usagers du Mediator® pour l'année 2006. L'objectif des travaux effectués à partir des données du SNIIRAM ne concernait pas directement la volonté d'avoir plus de connaissances sur les usagers du benfluorex. L'objectif était d'identifier un lien potentiel entre la prise du médicament et le risque augmenté d'être hospitalisé pour une intervention de chirurgie valvulaire[367].

a. Les limites des données accessibles

Il est utile de pointer les limites de ces données. Tout d'abord, l'accès en est limité qu'elles soient produites par les industriels ou l'assurance maladie. Les données du SNIIRAM, support de l'étude d'Alain Weill, Michel Païta, Philippe Tuppin et Michel Piolort publiées en 2010, ne couvrent pas l'ensemble de la période de consommation du benfluorex :

> « Nous avons réalisé une étude de suivi d'une cohorte de personnes exposées au benfluorex en 2006 à partir des données anonymes du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). À la date de ce travail [soit en 2010] nous ne disposons plus, dans le SNIIRAM, des données individuelles anonymes de consommation médicamenteuses d'avant 2006. Toutes les personnes affiliées au régime général étaient éligibles à l'exception de celles des sections locales mutualistes (étudiants et fonctionnaires). La population source était ainsi composée de 48,8 millions de personnes assurées au régime général, soit environ 76% de la population résidente en France. »[368]

Ces données sont issues d'une étude demandée par l'Afssaps à la Cnamts en septembre 2010 et rendue publique en novembre 2010. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte[369],

---

[366] Nous reviendrons sur les conditions du retrait dans le chapitre 4.

[367] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.* Ce rapport est adressé à l'Afssaps à sa demande en septembre 2010. Le rapport est présenté de manière plus complète dans la suite de la thèse

[368] *Ibid.*, p. 3.

[369] Marcel GOLDBERG et Marie ZINS, « Les études de cohorte : principes et méthode », *Actualité et dossier en santé publique*, 2012, n° 78, p. 14-18. : « Les études de cohorte suivent un groupe important de personnes et évaluent les effets

concernant les personnes ayant eu au moins un remboursement pour une boîte de Mediator® en 2006.

Il semble essentiel de préciser ici que le SNIIRAM a été mis en place en 1999[370] et qu'il ne permet pas d'avoir une alerte spécifique, il faut avoir une question pour interroger la base de données. Cette base de données possède par ailleurs une architecture complexe et un volume de donnée important (capacité de stockage de 140 téraoctets en 2011), ce qui implique que les données sont supprimées au fur et à mesure et que dans le cas du benfluorex par exemple cela n'apporte que des données de 2006 à 2009[371].

Les données issues du SNIIRAM n'englobent donc pas l'ensemble de la population française sur la durée totale de commercialisation du médicament. En théorie, ces données du SNIIRAM permettent d'avoir des informations sur les prescripteurs et les indications de prescription du médicament.

Dans le cas présent, celles-ci n'ont pas été rendues publiques. Il est important de préciser que le cas du benfluorex est assez particulier à plusieurs égards. Tout d'abord, il a participé activement aux débats concernant l'accessibilité aux données de santé et plus particulièrement de données sur le médicament. En effet, un collectif nommé « Initiative transparence santé » (ITS)[372] s'est constitué en 2013 afin d'avoir accès aux données du SNIIRAM concernant le benfluorex. Il s'agissait principalement des données de consommation de la molécule par département. Le collectif ITS a adressé une demande à la Cnamts en juillet 2013 afin d'obtenir l'accès aux données de consommation de Mediator® dont elle disposait. La Cnamts a refusé cette demande au motif que :

> « L'administration n'est pas tenue, lorsqu'elle est saisie d'une demande tendant à la communication d'un dossier qui n'existe pas en tant que tel

---

sur leur santé des facteurs de risque auxquels elles sont exposées. La fiabilité de ces études repose sur une méthodologie rigoureuse afin d'éviter tout biais, toute erreur de collecte des donn.es ou d'interprétation des résultats ».

[370] Avant 1997, il n'existait pas de données sur la consommation. Le SNIIRAM est une base de données créée en 1999 par la loi du financement de la sécurité sociale. *Ameli.fr - Sniiram*, https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php, consulté le 29 octobre 2018.

[371] Dominique POLTON et Philippe RICORDEAU, « Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011 ». Présenté dans le cadre des Assises du Médicament.

[372] Ce collectif semble inactif depuis 2014.

> d'établir un document en vue de procurer les renseignements ou l'information demandées. Le document demandé par le collectif étant inexistant, cette demande doit donc être considérée comme sans objet de ce premier chef »[373].

Les données demandées ne sont effectivement pas disponibles en l'état, mais la Commission d'accès aux documents administratifs (CADA) estime que les informations demandées peuvent être extraites facilement de la base de données. Les conditions d'accès sont précisées dans l'arrêt du 19 juillet 2013[374]. Seuls quelques organismes sont habilités à exploiter ces bases de données. Pour la Cnamts, ITS ne remplit pas cette condition pour avoir accès aux données. Sur ce point, d'après ITS, la CADA estime que « les dispositions de cet arrêté ne font pas obstacle à ce qu'un collectif puisse demander la communication des documents administratifs résultant de l'extraction des données de ce système d'information »[375]. Par ailleurs, la Cnamts indique également qu'en raison d'une instruction ouverte au Tribunal de grande instance de Paris[376], communiquer ces éléments pourrait être nuisible. Le dernier argument de ce refus réside dans la garantie du secret médical. Suite au refus de la Cnamts, ITS a contacté la CADA qui a rendu un avis favorable à sa demande.

Ainsi, deux types de données ont été rendues accessibles concernant le Mediator® : les effectifs des consommateurs de la molécule de 2008 à 2010 dans les départements français (données SNIIRAM) ainsi qu'un croisement de données entre la prévalence du diabète et la consommation de Mediator® dans les départements français de 2008 à 2010.

b. Vers une plus grande accessibilité des données ?

D'après un rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) de mars 2012 intitulé « Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la

---

[373] OPENDATASANTE, *Consommation de Mediator : l'Assurance maladie doit les données ! | Liberté pour les données de Santé*, http://www.opendatasante.com/2014/01/07/consommation-de-mediator-la-cnam-doit-les-donnees/, consulté le 18 février 2014. Le document n'est plus accessible en ligne à cette adresse.

[374] « Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie ».

[375] OPENDATASANTE, « Consommation de Mediator », *op. cit.*

[376] Ces aspects judiciaires seront traités dans le sixième chapitre.

recherche », les bases de données générées par des organismes publics en France sont « sans équivalent au monde »[377] en dépit de certaines limites notamment en termes de couverture. Les freins d'utilisation mis en évidence dans ce rapport sont d'une part d'ordre « réglementaires et légaux » en raison de la nature des données et d'autre part « organisationnels et techniques » en raison de la complexité des bases de données et de l'exploitation fastidieuse.

Cette accessibilité aux données concernant les médicaments est un long processus qui a mis plusieurs années à aboutir à une proposition. En novembre 2017, l'assurance maladie met à disposition ses données de remboursement via son site internet[378]. Pour la majorité des données, mises à disposition sur cette base de données nommée OpenMedic, seules les trois dernières années sont disponibles. Pour certaines exceptions, les données peuvent remonter jusqu'en 2009. Cela ne permet pas d'avoir un historique de longue durée sur une molécule et ne permet pas d'apporter des données complémentaires concernant le cas du Mediator®[379].

c. Ce que les données du SNIIRAM nous apprennent des usagers du Mediator®

Le rapport « Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès »[380], réalisé à partir des données du SNIIRAM que nous avons présenté, expose simplement sous forme de tableau la population de la cohorte en indiquant le nombre d'hommes et de femmes ayant obtenu le remboursement d'au moins une boîte de Mediator® en 2006 selon différentes classes d'âge (Tableau 3.1).

---

[377] *Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche*, Paris, Haut Conseil de la Santé Publique, 2012, p. 8.

[378] *Ameli.fr - Open Médic*, http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php, consulté le 28 octobre 2018. Voir également Chloé HECKETSWEILER et Maxime FERRER, *Médicaments et remboursements : la base de données Open Medic en six points*, http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/11/28/medicaments-et-remboursements-la-base-de-donnees-open-medic-en-6-points_5221378_4355770.html, consulté le 28 novembre 2017.

[379] Par ailleurs, il s'agit de données brutes anonymes dont la manipulation est difficile voire impossible sur un ordinateur qui n'est pas prévu pour traiter de fichier si volumineux. Cette complexité de traitement est d'ailleurs évoquée également par les membres de la Cnamts lors des Assises du médicament (D. POLTON et P. RICORDEAU, « Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011 », *op. cit.*)

[380] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.*

Tableau 3.1. Répartition des consommateurs de benfluorex en 2006 selon la classe d'âge et le sexe en d'après les données du SNIIRAM publiées[381].

Classe d'âge	Hommes	Femmes	Total
0 - 19	603	2 314	2 944
20 - 24	677	5 273	5 950
25 - 29	1 303	9 136	10 439
30 - 34	2 458	13 169	15 627
35 - 39	4 240	17 493	21 733
40 - 44	6 477	21 411	27 888
45 - 49	8 987	24 452	33 439
50 - 54	11 526	28 554	40 080
55 - 59	14 514	30 968	45 482
60 - 64	11 732	23 723	35 455
65 - 69	8 339	16 472	24 811
70 - 74	6 471	13 717	20 188
75 -79	3 819	8 518	12 337
80 - 84	1 561	3 641	5 202
85 - 89	372	1 062	1 434
90 +	71	179	250
Total	**83 177**	**220 082**	**303 259**

On peut observer dans ce tableau que les usagers sont majoritairement des femmes (72,6%) et que la part la plus importante des usagers se situe entre 50 et 74 ans (54,7%), avec une moyenne d'âge de 52,8 ans.

Dans la « Note complémentaire destinée à l'Afssaps » qui accompagne le rapport, des données concernant l'évolution de la consommation des personnes qui constituent la cohorte de 2007 à 2010 sont données (Tableau 3.2).

[381] *Ibid.* ; A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Note complémentaire*, *op. cit.*, p. 6. Dans la note complémentaire les indications suivantes sont apportées : « Données SNIIRAM régime général hors SLM. Pour 107 personnes l'âge et/ou le sexe sont inconnus. »

Tableau 3.2. Évolution de la consommation de benfluorex des personnes exposées au médicament en 2006 d'après les données du SNIIRAM publiées[382].

Année	Effectif des patients de la cohorte ayant eu ≥ 1 remboursement de benfluorex	Nombre de boîtes	Moyenne
2006	303 336	3 792 275	13
2007	165 144	2 865 682	17
2008	118 407	2 085 332	18
2009	94 927	1 574 278	17
2010	0	0	

Ces données illustrent que sur 303 336 patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement pour le benfluorex en 2006 un peu plus de la moitié (165 144 soit 54,44%) a poursuivi son traitement l'année suivante. À l'inverse 45% des usagers du benfluorex ont interrompu leur traitement. Plusieurs hypothèses pourraient permettre d'expliquer cela :

- Traitement de moyenne et longue durée stoppé :
  - Arrêt de la prescription suite à la modification de l'AMM conduisant au retrait de l'indication « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » ;
  - Arrêt de la prescription pour d'autres raisons (changement de l'état de santé du patient par exemple) ;
  - Changement de prescripteur et réévaluation de la prescription ;
  - Décès ;
- Arrêt des traitements de courte durée.

La diminution est moins importante en 2008, car il n'y a qu'une diminution de 28,30% de l'effectif de consommateur par rapport à 2007. La diminution est de 19,83% en 2009, mais en raison de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché du benfluorex le 30 novembre 2009, ces données sont compilées sur 11 mois seulement.

On constate ainsi que pour environ un tiers des usagers, les traitements sont installés dans la durée, c'est-à-dire durant trois voire quatre années successives. Pour cette population, le nombre moyen de boîtes achetées augmente au-delà de la première année et est relativement stable, entre 17 et 18 boîtes par patients et par an, ce qui correspond à 170 ou 180 jours de

[382] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Note complémentaire, op. cit.*, p. 6.

traitement selon la posologie de trois comprimés par jour (les boîtes contenant 30 comprimés). Ce qui argumente en faveur de trois types d'usagers du benfluorex : des traitements de courte durée (de quelques mois seulement), des traitements de moyenne durée (quelques années) et des traitements au long cours (s'étalant parfois sur toute la durée de commercialisation du Mediator®). Par ailleurs, les traitements indépendamment de leur durée ont également pu se succéder tout au long du parcours de soins des patients par exemple plusieurs cures de quelques mois à quelques années d'intervalle.

D'après les données du SNIIRAM concernant l' « effectif des consommateurs de Mediator® de 2008 à 2010 » il est possible d'avoir un aperçu des régions les plus exposées à la molécule (Figure 3.2)[383]. Il apparaît que les trois départements les plus consommateurs de Mediator® sont les Bouches-du-Rhône, le Nord et les Alpes-Maritimes.

Figure 3.2. Répartition de l'effectif des consommateurs de Mediator® (2008-2010) d'après les données du SNIIRAM publiées.

[383] Ces données ont été mises en ligne en février 2014 suite à la requête du collectif citoyen *Initiative Transparence Santé*. *Données de consommation du médicament Médiator - Data.gouv.fr*, /fr/datasets/donnees-de-consommation-du-medicament-mediator/, consulté le 20 septembre 2017. Pour plus de clarté, nous avons choisi de les cartographier à l'aide du logiciel Khartis.

Les contraintes inhérentes à l'étude de la consommation et l'usage d'un médicament apparaissent clairement ici, d'autant plus qu'il s'agit d'un cas qui fait exception en raison d'une accessibilité plus aisée que pour d'autres molécules dans le cadre de l'évaluation et du suivi du scandale. Dans le cas du benfluorex, ces données proposent une photographie partielle des usagers de la molécule et du volume de la consommation de ce médicament. Les temporalités de ces données sont, de surcroît, différentes. Plus que l'usage, l'ensemble des données connues (qu'elles soient issues de l'assurance maladie, des chiffres de vente des industriels ou d'organismes collectant l'information sur les données de santé) permettent d'identifier un volume de remboursement ou de vente qu'on peut corréler à un volume de prescription[384].

De ce fait, il est donc possible de suivre ce médicament jusqu'à son arrivée sur le comptoir d'une pharmacie. Par la suite nous proposons de suivre son parcours au sein des foyers à partir de l'enquête « Usagers du Mediator® » réalisée dans le cadre de cette thèse.

B. Mieux connaître des usagers du Mediator® à partir d'une enquête

L'enquête « Usagers du Mediator® » a été greffée à notre demande à une étude menée par le centre d'investigation clinique du CHU de Brest nommée *MEDIAGENE. Recherche des facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité individuelle à développer une valvulopathie lors d'une exposition médicamenteuse au benfluorex (Mediator®)* et qui vise à « identifier les facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité individuelle à développer une valvulopathie dans une exposition médicamenteuse au benfluorex »[385]. La population de l'étude est composée de personnes exposées au benfluorex ayant développé une valvulopathie imputable au médicament (nommé « groupe 1 » (abrégé G1) dans ce travail) et les « témoins » (désignés « groupe 2 » (abrégé G2) dans ce travail) sont des personnes exposées au benfluorex n'ayant pas développé d'anomalie valvulaire. Ainsi, l'ensemble des participants à cette étude s'est vu prescrire du benfluorex. Le projet de recherche prévoit d'apparenter chaque cas avec valvulopathie à trois témoins. Le nombre de patients nécessaires à l'étude étant de 150 cas avec

[384] Car le Mediator® était délivré uniquement sur ordonnance.

[385] Pour plus d'informations voir : *Study of the Effect of the Benfluorex*, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008552, consulté le 15 octobre 2017.

valvulopathie il y a donc 450 témoins. Cette répartition se répercute donc sur la répartition des deux groupes dans mon enquête.

1. *Méthodologie de l'enquête « Usagers du Mediator® »*

Un questionnaire (voir Annexe 5 p.504) a été élaboré à partir de l'été 2013 avec l'aide précieuse de Christian Bonah (structure générale, conseils pour la section « trajectoire de soin »), Élisabeth Lambert-Abdelgawad (conseils sur la section « vos démarches juridiques »), Victor Lepaux (conseils de mise en forme, d'accessibilité) ainsi que l'équipe du CHU de Brest (conseils au sujet de la faisabilité et de modifications après test du questionnaire).

Le questionnaire a été diffusé par voie postale à 109 personnes identifiées comme atteintes d'une valvulopathie dans MEDIAGENE (groupe 1 dans cette thèse) et 91 « témoins » (groupe 2) soit 200 envois au total. La différence entre le nombre d'envois et le nombre total de personnes prévues dans l'étude s'explique par l'inclusion progressive des participants de MEDIAGENE. L'ensemble des participants n'était pas inclus lorsque nous avons choisi de terminer la diffusion du questionnaire en novembre 2015 pour pouvoir entamer l'analyse des résultats courants 2016 après avoir laissé un délai de réponse suffisant et de pouvoir éventuellement effectuer une relance. En effet, il était nécessaire de se coordonner avec l'équipe du CHU de Brest selon l'avancement de leur protocole. Les inclusions dans MEDIAGENE ont débuté en avril 2014. Nous avons pris contact avec le Centre d'investigation clinique (CIC) en juin 2014 afin de convenir de la méthodologie à adopter pour notre enquête sociologique. Il a été décidé que le questionnaire serait envoyé par courrier dans une version papier avec enveloppe affranchie pour le retour. L'objectif de cette démarche était de minimiser les contraintes inhérentes à un questionnaire papier diffusé par voie postale (différent d'un questionnaire adressé en main propre), qui nécessiterait de se rendre dans un bureau de poste pour peser et renvoyer le questionnaire complété. Le renvoi du questionnaire rempli semblait être compliqué pour certains enquêtés vivant dans des zones rurales ou ayant un état de santé fragilisé. D'autre part, les enquêtés pouvaient prendre le temps de répondre sans les contraintes matérielles d'un questionnaire en version électronique, le CIC de Brest nous ayant informé que certains participants à l'étude n'étaient pas familiers de l'informatique. La possibilité d'une passation par téléphone a été

écartée pour ce questionnaire très dense. Cela laissait la possibilité aux enquêtés de pouvoir échelonner le remplissage de celui-ci, ou éventuellement de se faire aider par un proche[386].

2. *Structure du questionnaire*

Le questionnaire est constitué de trois parties, la première partie est destinée à mieux connaître la population qui compose ces usagers du Mediator®. La seconde partie est destinée à voir quelles sont les habitudes de soins et les relations de soins des patients exposés au Mediator®. Enfin une troisième partie permet de voir quelles sont les procédures de réparations qui ont pu être entamées et les difficultés rencontrées par les usagers du Mediator® (Figure 3.3).

Figure 3.3. Synthèse de la structure du questionnaire les « Usagers du Mediator®»

L'analyse des résultats sera proposée au fur et à mesure de la thèse et répartie dans différents chapitres. Selon l'angle de réflexion, l'analyse portera sur l'ensemble des réponses ou bien dans certains cas, lorsque cela semblera pertinent (notamment concernant les relations de soin et leur évolution ou encore les démarches d'indemnisation) une distinction sera faite entre les groupes 1 et 2.

3. *Processus d'inclusion, diffusion et retours*

Chaque courrier était composé d'un exemplaire du questionnaire numéroté pour le suivi, d'une lettre d'accompagnement ainsi que d'une enveloppe affranchie. La première lettre d'accompagnement (voir Annexe 6 p.521) a été complétée le 17 octobre 2014, soit après l'envoi

[386] Nous avons pu constater que cela pouvait induire des biais dans les réponses de deux enquêtés : l'un qui s'est fait aider par son médecin traitant pour répondre et un autre à soumis le questionnaire à son avocat.

d'une centaine de questionnaires. Il s'agissait de préciser des éléments suite à certains retours de la part des enquêtés, qui se sont manifestés par des appels téléphoniques, ces derniers ayant eu certaines craintes quant à l'origine du questionnaire (crainte qu'il s'agisse d'un questionnaire adressé par les Laboratoires Servier). Par ailleurs, certains éléments concernant l'anonymisation ont été précisés. De même, le questionnaire a été ajusté et la dernière rubrique concernant la tenue d'un éventuel entretien a été retirée. Ce choix, a, de fait empêché la tenue d'entretiens ultérieurs avec les usagers du Mediator®, qui auraient pu constituer une source de donnée supplémentaire pour les recherches présentées ici. Mais il a permis d'augmenter considérablement le taux de réponse. En effet, il était demandé aux personnes de laisser leurs coordonnées si elles étaient d'accord pour être rappelées ultérieurement pour un entretien. Cet élément portait à confusion quant à la garantie d'anonymisation (bien que le traitement du questionnaire se fasse de manière totalement anonyme avec uniquement le numéro du questionnaire renseigné). Suite à cet ajustement, et une relance téléphonique envers les personnes concernées par l'envoi de la première version de la lettre, les réponses ont afflué.

Le système de numérotation des questionnaires m'a permis d'identifier les questionnaires non retournés et d'effectuer une relance par courrier le 23 juillet 2017 (pour la lettre de relance, voir Annexe 7 p.523). Cette décision a été prise, car certains enquêtés m'ont contacté par courrier électronique ou téléphone, car ils craignaient que le délai de réponse soit dépassé (bien qu'il n'y ait pas d'indications dans la lettre accompagnant le questionnaire à ce sujet).

Les inclusions dans le protocole MEDIAGENE s'étant déroulées progressivement, le questionnaire a été envoyé entre le 30 juin 2014 et le 2 novembre 2015. Le tableau 3 récapitule les retours obtenus.

Tableau 3.3. Synthèse des questionnaires envoyés et des retours obtenus selon les groupes.

	Groupe 1	Groupe 2	Total
Questionnaires envoyés	109	91	200
Retours	81	55	136
Non retours	28	36	64
Non retours inexpliqués	21	35	56
Exclusions du protocole MEDIAGENE	2	1	3
Refus de participer exprimés	2	0	2
Non remis au destinataire	3	0	3
Taux de réponse	74,3%	60,4%	68%

On dénombre 136 retours au total sur 200 questionnaires envoyés (soit un taux de réponse de 68%) avec 81 retours pour 109 envois pour le groupe 1 (soit un taux de réponse de 74,3%) et 55 retours pour 91 envois pour le groupe 2 (soit un taux de réponse de 60,4%). Cet écart entre les taux de réponse entre les deux groupes peut s'expliquer par le fait que les usagers du groupe 2 peuvent se sentir moins concernés que ceux du groupe 1 dans la mesure où ils n'ont pas développé une pathologie valvulaire pouvant être imputée à la prise de Mediator®. L'ensemble des retours des questionnaires papier ont été saisis dans le logiciel LimeSurvey[387].

Plusieurs personnes nous ont contactées par téléphone ou par e-mail principalement concernant les délais de réponses, la difficulté de répondre à certaines questions ou bien pour un défaut d'acheminement du courrier initial. Certaines requêtes allaient bien au-delà de mes compétences (demande d'avis sur une prise en charge thérapeutique par exemple un e-mail d'un homme me demandant si le by-pass était la procédure la plus adaptée pour lui, ou encore envoi de résultats sérologiques) ou du périmètre du questionnaire. Dans ces cas nous nous sommes efforcées de proposer une réponse adaptée aux cas de figure. Certains indiquaient ne pas être en mesure de répondre à l'ensemble des questions.

[387] Le choix du logiciel a été fait pour des raisons pratiques. En effet, nous avons construit le questionnaire adressé aux cardiologues sur ce même logiciel. Cela nous a permis de le manipuler facilement et de pouvoir saisir les questionnaires papier via le formulaire de saisie des données. De plus cela permet d'éditer un fichier exploitable dans un tableur par la suite.

L'ensemble des étapes de l'élaboration du questionnaire à la saisie en passant par l'envoi et l'exploitation des résultats a été réalisé par nos soins.

Afin de pouvoir présenter les données de certains questionnaires de manière isolée, nous avons choisi d'établir un « code réponse » permettant de disposer de certaines informations assez rapidement sans avoir besoin de détailler certains éléments, dans le but d'alléger l'écriture et de pouvoir identifier facilement à quelle catégorie appartient l'usager interrogé. Ainsi, le code est composé d'abord du sexe (F : femme / H : homme), puis du groupe (G1 : groupe 1 ou « cas » / G2 : groupe 2 ou « témoin ») et l'identification de la réponse par ordre de saisi des questionnaires (et non le numéro du questionnaire), par exemple le code réponse F/G1/060 indique que le 60ème questionnaire saisi est celui d'une femme du groupe 1.

Nous avons ensuite établi un tableau des correspondances avec les numéros d'identification de questionnaires. L'objectif étant de garantir au maximum l'anonymat des enquêtés en exposant les résultats.

Afin de pouvoir donner un aperçu de la situation de notre échantillon, le Tableau 3.4 récapitule des effectifs connus d'usagers du Mediator® estimés ou comptabilisés par différents acteurs ainsi que le type de population sur laquelle cette donnée fournit une information :

Tableau 3.4. Tableau récapitulatif des données disponibles concernant les usagers du Mediator®.

Emetteur	Type de données	Effectifs	Population
Cnamts en septembre 2010	Données de remboursement (SNIIRAM) - anonymes	303 000	Usagers du Mediator® en 2006
Afssaps	Données estimées à partir de 2006	600 000	Usagers du Mediator® de 2006 au retrait
Afssaps dans une note d'information du 16 novembre 2010	Données estimeés pendant la commercilaisation	5 millions	Usagers du Mediator®
Centre de pharmacovigilance de Lyon	Nombre de notifications jusqu'en 30 avril 2015	6419	Usagers signalant un effet indésirable dû à la prise de Mediator®
Cardiologues via l'Afssaps	Fiches de suivi anonymes retournées dans le cadre du suivi des patients exposés au benfluorex	2576	Usagers du Mediator®
Oniam	Avis positifs rendus jusqu'en 2017	5885	Usagers du Mediator® ayant une valvulopathie médicamenteuse reconnue
Procédure pénale	Plaintes déposées	env. 3600	personnes s'estimant vicitimes de tromperie
Expertise judiciare	Estimation du nombre de décès	1500 - 2100	Morts estimés

Un premier constat est qu'il est impossible d'avoir un nombre exact d'usagers du Mediator® hormis concernant ceux de 2006, identifiés à partir des bases de données de l'Assurance maladie. Elles permettent d'avoir notamment des données sur le sexe, l'âge, leur lieu de résidence, leurs pathologies et leur(s) prescripteur(s). Les données de l'Afssaps sont des extrapolations sur la base de cet échantillon. Les signalements de pharmacovigilance donnent accès à un autre type de données, basées sur une auto-déclaration ou une déclaration par une tierce personne, il s'agit de notifications d'effets indésirables considérés comme étant dus à la prise de Mediator®. Le nombre d'usagers signalés dans le cadre du dépistage organisé par l'Afssaps (que nous détaillerons dans le chapitre 6) est donné sur la base de formulaires complétés volontairement par les cardiologues lors de consultations de contrôle. Ceci semble peu comparé aux populations d'usagers estimées par l'Afssaps. Un autre volet est l'estimation d'une partie des usagers : les victimes (cette figure de la personne benfluorex est traitée dans le chapitre 6) soit à partir des données d'indemnisation de l'Oniam, soit les plaintes déposées dans le cadre de la procédure pénale ou encore les estimations des décès imputables à la molécule sur la durée de sa commercialisation. Cette variabilité des données connues illustre un point central : il n'y a pas de données concernant les caractéristiques de l'ensemble des usagers du

Mediator® d'autant plus sur les usagers n'ayant pas développé de valvulopathie. Dans le cas où certaines données sont rassemblées par des acteurs (Cnamts, Afssaps, Oniam, centre de pharmacovigilance, justice) se pose alors la question de l'accessibilité difficile. Notre approche a pour ambition d'apporter un regard qui ne soit pas uniquement quantitatif, pour estimer « l'ampleur du phénomène », mais d'apporter des éléments concernant les usagers eux-mêmes.

De même que pour l'enquête des cardiologues, la représentation des résultats choisie est une conversion en pourcentage du nombre de réponse afin de pouvoir comparer plus aisément les sous-échantillons sans prétendre pouvoir extrapoler l'ensemble de ces réponses à la totalité des usagers du Mediator®. Néanmoins, une force de notre enquête est d'intégrer tous types d'usagers du Mediator®, ayant une lésion imputable au Mediator® ou non, ayant fait usage de la molécule à différents moments de sa commercialisation (et pas uniquement les quatre dernières années de mise sur le marché).

C. Caractéristiques sociodémographiques des usagers enquêtés

Les enquêtés sont composés de 105 femmes (soit 77,21%) et de 31 hommes (soit 22,79%). La moyenne d'âge des enquêtés est de 63 ans (Figure 3.4).

Figure 3.4. Répartition de l'âge des enquêtés selon le sexe[388].

[388] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Si l'on s'intéresse de plus près à la répartition des âges des enquêtés, il apparaît que pour les femmes, la plus jeune a 31 ans et la plus âgée 83 ans avec une médiane à 66 ans. La majorité de l'échantillon est compris entre 58 et 70 ans. Pour les hommes, le plus jeune a 45 ans et le plus âgé 82 ans avec une médiane à 61 ans. La majorité de l'échantillon est compris entre 57 et 70 ans. Il est important de noter que l'âge en question est celui déclaré par les enquêtés au moment de répondre au questionnaire et ne donne pas d'indications sur l'âge au moment de la prise de Mediator®.

D'après les éléments renseignés par les enquêtés, il est possible de produire une cartographie de leur répartition géographique (Figure 3.5).

Figure 3.5. Répartition de l'effectif des participants à l'enquête sur les usagers du Mediator® (2014-2015)[389].

[389] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Il apparaît que la majorité d'entre eux réside dans le quart nord-ouest et dans le sud-est de l'hexagone. Les trois départements les plus représentés sont la Somme, le Finistère et les Bouches-du-Rhône. Cette répartition est établie à partir du département de résidence actuel des enquêtés, cela ne reflète pas nécessairement leur lieu de résidence au moment de leur usage du Mediator® dans quelques rares situations, les usagers ont indiqué avoir déménagé il n'est pas exclu qu'ils aient changé de département.

Les enquêtés ont déclaré résider principalement dans des villes de moins de 200 000 habitants pour 83,82% d'entre eux. Ces données issues du questionnaire n'étant pas très précises quant à la démographie des communes de résidence des enquêtés, nous avons souhaité affiner l'analyse. Ainsi, il a été possible d'isoler au sein de notre base de données, les renseignements concernant les communes de résidence (codes postaux et villes) des usagers ayant retourné leur questionnaire complété grâce au numéro de suivi du questionnaire. Ces informations ont ensuite été croisées avec les données de recensement de la population de l'INSEE[390] afin d'avoir une répartition plus précise que celle permise par les données du questionnaire (Figure 3.6).

Figure 3.6. Répartition des usagers enquêtés en fonction de la taille de la commune de résidence[391].

Cette répartition fait apparaître que la majorité des enquêtés (63,97%) réside dans une commune de moins de 19 999 habitants, dont 25% dans une commune de moins de 2000

[390] *Recensement 2009 : résultats sur un territoire, bases de données et fichiers détail / Insee*, https://www.insee.fr/fr/information/2876034, consulté le 28 octobre 2018.

[391] Nombre total d'usagers concernés = 136.

habitants, 9,09% dans une commune de 20 000 à 99 999 habitants, 27,94% dans une ville de plus de 100 000 habitants. D'après l'INSEE[392], en 2015, 24,60% de la population française vit dans une commune de moins de 2000 habitants, 36,44% dans une commune de 2000 à 19 999 habitants, 23,88% dans une commune de 20 000 à 99 999 habitants et 15,09% des Français vivent dans une commune de plus de 100 000 habitants. L'écart de notre échantillon sur cette dernière proportion peut s'expliquer par les recrutements de MEDIAGENE dans des grandes villes (notamment Brest, Marseille, Amiens)

Concernant le statut marital, la majorité des enquêtés était en couple au moment de renseigner le questionnaire (48,53% sont marié(e)s ou pacsé(e)s, 14,71% en couple). 15,44% d'entre eux sont divorcé(e)s, 11,03% sont célibataires et 10,29% sont veuve/veuf (Figure 3.7).

Figure 3.7. Répartition des enquêtés en fonction de leur statut marital[393].

Par ailleurs, 86,03% des enquêtés ont déclaré avoir des enfants (13,24% n'en ont pas, 0,74% n'ont pas répondu à cet item) avec en moyenne 2,29 enfants (le minimum étant 1 enfant, le maximum 6 avec une médiane à 2 enfants).

Si l'on s'intéresse au niveau d'éducation des usagers du Mediator® ayant répondu au questionnaire (Tableau 3.5b), on peut constater que la plus grande proportion des enquêtés possède un CAP ou un BEP (31, 62%), 16,91% possèdent un certificat d'étude primaire, 16,18% à obtenu un diplôme de premier cycle universitaire, 14,71% ne possèdent pas de diplôme, 11,03% à obtenu le baccalauréat, 2,94% à obtenu un diplôme de 2e ou 3e cycle, 2,21% à obtenu le brevet.

---

[392] *Population selon la taille des communes en 2015 | Insee*, https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012729#tableau-TCRD_043_tab1_regions2016, consulté le 29 octobre 2018.

[393] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Les 1,47% ayant répondu « autre » concernent respectivement l'obtention d'un : « certificat de formation général », « certificat de sténodactylographie » et « brevet supérieur des transmissions de l'armée de l'air ».

Tableau 3.5. Répartition des enquêtés selon le niveau de diplôme le plus haut obtenu[394].

Niveau de diplôme le plus haut obtenu	Pourcentage
Non scolarisé(e)	0,00%
Sans diplôme mais scolarisé(e) jusqu'en école primaire ou au collège	12,50%
Sans diplôme mais scolarisé(e) au-delà du collège	2,21%
À obtenu son certificat d'étude primaire (CEP)	16,91%
À obtenu le brevet élémentaire ou votre brevet des collèges	2,21%
À obtenu un CAP ou un BEP	31,62%
À obtenu le baccalauréat	11,03%
À obtenu un diplôme de premier cycle universitaire, BTS, DUT, diplôme des professions sociales ou de la santé, brevet de maîtrise	16,18%
À obtenu un diplôme de 2e ou 3e cycle universitaire (y compris médecine, pharmacie, dentaire), diplôme d'ingénieur, d'une grande école, doctorat	2,94%
Autre	1,47%
Sans réponse	2,94%

Ainsi, deux tiers des usagers interrogés ont au maximum un CAP/BEP et 75% des enquêtés possèdent tout au plus un baccalauréat, ils sont donc peu éduqués.

La majorité des enquêtés (66,91%) était en préretraite ou retraite lorsqu'ils ont répondu au questionnaire, 16,91% possédaient un emploi, 3,68% étaient au chômage et 2,21% étaient femme au foyer. 10,29% des enquêtés ont renseigné la catégorie « autre », pour l'ensemble de ces situations, les enquêtés étaient en invalidité ou percevaient une allocation adulte handicapé (Figure 3.8).

[394] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Figure 3.8. Répartition des enquêtés selon leur situation professionnelle au moment de leur réponse[395].

Concernant la situation professionnelle (actuelle ou la dernière avant inactivité) (Figure 3.9), les enquêtés n'ont, pour une large majorité (72,06%) pas répondu à la question. Cette absence de réponse s'explique par le fait qu'en cas d'inactivité (chômage, retraite/préretraite/femme au foyer), les personnes n'ont pas répondu à la question. Bien que cette question soit explicitement adressée à tous dans sa formulation[396] il ne se sont probablement pas sentis concernés.

Figure 3.9. Répartition des enquêtés selon leur catégorie socioprofessionnelle[397].

Ce diagramme représente les catégories socioprofessionnelles des enquêtés reprises du modèle de l'INSEE[398]. Ainsi, on constate sur ce diagramme, que parmi les réponses obtenues

---

[395] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[396] La question était la suivante : « Si vous possédez un emploi, quelle est votre situation professionnelle ? Si vous êtes inactif, merci de préciser quelle était votre dernière situation professionnelle ».

[397] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[398] *Recensement 2009 : résultats sur un territoire, bases de données et fichiers détail / Insee*, https://www.insee.fr/fr/information/2876034, *op. cit.*

(renseignés comme expliqué plus haut par les actifs), 13,23% des enquêtés sont employés, 3,31% ont une profession intermédiaire, 2, 21% sont artisans, commerçants ou chefs d'entreprise, 2,21% sont cadres ou occupent des professions intellectuelles supérieures, 1,47% sont ouvriers et 0,73% sont agriculteurs exploitants. Parmi les 4,78% de réponses « Autre » on retrouve les justifications suivantes : « auteur et rédacteur de presse », « commerciale », « animatrice éducateur », « chef d'entreprise », « allocation adulte handicapé », « social », « dans un labo de recherche », « fonctionnaire », « fonctionnaire de l'éducation nationale », « assistante maternelle », « ATSEM [Agent territorial spécialisé des écoles maternelles] », « intérimaire ».

Concernant le type de contrat pour les salariés (contrat à durée déterminée ou indéterminée), on peut constater qu'ils possèdent majoritairement un CDI (69,57% de CDI contre 17,39% de CDD) (Figure 3.10).

Figure 3.10. Répartition des enquêtés actifs selon le type de contrat qu'ils possèdent[399].

Par ce questionnaire, nous avons tenté de savoir si les usagers avaient dû faire face à des changements de situation professionnelle. Ainsi, nous nous me sommes intéressées aux changements éventuels de travail ainsi qu'aux raisons de fin d'activité professionnelle. Il apparaît qu'une seule personne a indiqué avoir changé de travail récemment (pour un travail identique). D'après les résultats issus de cette enquête, aucun usager n'a changé de travail pour un travail qu'ils estiment moins valorisant ni plus valorisant.

Comme illustré précédemment, la majorité des enquêtés (108 sur les 136) ne possède pas d'activité professionnelle. Pour 63 d'entre eux, cette cessation d'activité a eu lieu lors du départ en retraite, il y a eu un cas de licenciement. Pour les 36 personnes qui ont arrêté de travailler pour raisons médicales, on constate que pour 17 d'entre elles, une pathologie cardiaque est à

[399] Nombre total d'usagers concernés = 22.

l'origine de cette cessation d'activité. Pour 2 de ces usagers, il s'agissait d'une pathologie respiratoire, 5 combinent les deux pathologies. Pour les 12 personnes restantes, il s'agissait d'autres raisons médicales[400] (Tableau 3.6).

Tableau 3.6. Répartition des enquêtés selon les motifs pour lesquels ils ont cessé de travailler.

Motif de fin d'activité professionnelle	Décompte
Départ en retraite	**63**
Raisons médicales	**36**
Pathologie cardiaque	**17**
Consécutif à la prise de Mediator®	*15*
Non consécutif à la prise de Mediator®	*0*
Sans réponse	*2*
Pathologie respiratoire	**2**
Consécutif à la prise de Mediator®	*2*
Non consécutif à la prise de Mediator®	*0*
Sans réponse	*0*
Pathologie cardiaque et respiratoire	**5**
Consécutif à la prise de Mediator®	*4*
Non consécutif à la prise de Mediator®	*0*
Sans réponse	*1*
Autre	**12**
Consécutif à la prise de Mediator®	*2*
Non consécutif à la prise de Mediator®	*10*
Sans réponse	*0*
Vous avez été licencié	**1**
Autre	**8**

La majorité des usagers ayant répondu au questionnaire estiment que cette pathologie est consécutive à la prise de Mediator®. Il est intéressant de noter que parmi les 23 situations où pour les usagers leur cessation d'activité est consécutive à la prise de Mediator®, 5 font partie du groupe 2 et ne sont donc pas identifiés comme ayant une pathologie imputable au Mediator® dans le cadre de l'étude MEDIAGENE. C'est le cas par exemple pour Madame A (code réponse F/G2/131) âgée de 67 ans, résidant en Picardie, qui indique avoir cessé de travailler en 2008 pour raison médicale. Elle indique avoir cessé de travailler pour d'autres raisons médicales qu'elle exprime de la manière suivante « Retentissement (pb santé "mediator") », qu'elle estime donc

[400] Les différentes raisons évoquées sont les suivantes : « dépression », « mise en invalidité 2ème catégorie », « reconnue travailleur handicapé (perçoit AAH) », « algodistrophie pied gauche », « ablation d'une glande surrénale », « cancer du sein », « psychiatrie (traumatisme lié à l'enfance), « hernie », « retentissement (pb santé "mediator") »

être consécutive à la prise de Mediator®. Or, elle est incluse dans l'étude MEDIAGENE comme témoin (G2).

Le fait que parmi les 23 enquêtés ayant cessé de travailler pour des raisons médicales et qui estiment que le Mediator® est à l'origine de leur pathologie, seul 18 appartiennent au groupe 1 met en lumière que la perception des usagers quant à l'imputabilité du Mediator® sur leur état de santé ayant mené à une cessation d'activité professionnelle n'est pas nécessairement corrélée aux dommages reconnus qu'ils ont pu subir ou non en prenant ce médicament. Nous reviendrons plus précisément sur cet aspect dans le chapitre 6.

Le dernier élément de cette première partie du questionnaire concerne le revenu mensuel net moyen des enquêtés (Figure 3.11).

Figure 3.11. Estimation du revenu mensuel net moyen des enquêtés[401].

On peut observer que 41,18% des enquêtés ont entre 1000 et 1800€ de revenu net mensuel, 38,24% possèdent un revenu inférieur à 1000€ net/mois. Pour 12,50%, leur revenu se situer entre 1800 et 2500€ net/mois. 2,21 % ont un revenu supérieur à 2500€ net/mois.

Notre enquête concernant les caractères socio-démographiques des usagers du Mediator® montre ainsi un groupe de personnes qui est pour trois quarts féminins avec un âge entre 45 et 65 ans, issus pour 95% des cas de la ruralité ou de petites villes (<100 000 habitants). Les usagers ont pour deux tiers un niveau d'éducation qui n'excède pas un baccalauréat, majoritairement retraités et pour 80% des usagers un revenu mensuel inférieur à 1800 euros.

[401] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Après avoir présenté ici les données disponibles concernant le profil sociodémographique des usagers, qu'il s'agisse de données publiées ou bien des résultats de l'enquête Usagers du Mediator®, il convient d'aborder la prescription du médicament qui permet à l'individu de rencontrer la molécule.

II. Une utilisation médiée : autour de la prescription

A. Les prescripteurs de Mediator® d'après les usagers

Comprendre qui sont les usagers du Mediator® nécessite de s'intéresser aux modalités de prescription de ce médicament. D'après l'enquête « usagers du Mediator® », il apparaît que dans la majorité des cas (59,56%), les usagers interrogés indiquent que le Mediator® leur a été prescrit par un médecin généraliste (Figure 3.12). Mais on peut constater également 32,35% des usagers déclarent que ce médicament leur a été prescrit par un autre spécialiste, ce qui représente tout de même une part non négligeable. Ces spécialistes ont été renseignés librement par les enquêtés, il ne s'agit donc pas de catégories officielles, il est néanmoins possible d'observer certaines tendances. Il s'agissait majoritairement de médecins ayant une formation dans le traitement des troubles métaboliques : endocrinologues, diabétologues ou ayant une formation en diététique et nutrition, qui représentent 83,72% des prescriptions des « autres spécialistes » soit 25,73% du sur l'ensemble des prescripteurs. Ce qui ne semble pas surprenant considérant les indications du Mediator® que nous avons évoqué précédemment et ceci est cohérent avec ce que nous a indiqué un membre de la Cnamts lors d'un entretien téléphonique[402]. Celui-ci nous a indiqué que les prescriptions étaient effectuées surtout par des généralistes, mais aussi par des endocrinologues, plus rarement par des gynécologues et des cardiologues également, de nombreux médecins en ont prescrit un peu, il y avait certains cas extrêmes de gros prescripteurs. Celles-ci, bien que fluctuantes restent cohérentes avec la volonté initiale de présenter la molécule comme associée aux troubles du métabolisme.

[402] Il n'existe pas de données publiées à ce sujet et il n'a pas été possible de les obtenir, notamment en raison des procédures judiciaires en cours.

Figure 3.12. Répartition des prescripteurs de Mediator® d'après les déclarations des enquêtés[403].

De manière bien plus marginale, on retrouve également des prescriptions de cardiologues (7,32%), d'allergologue (2,44%), de néphrologue (2,44%) et de gastroentérologue (2,44%). Nous pouvons également signaler que certains usagers ont eu des prescriptions de plusieurs professionnels de santé par exemple l'usagère ayant pour code réponse F/G1/079 qui a indiqué « d'abord un diabétologue (hypergtriglycéridémie et pré-diabète) puis généraliste et parfois cardiologues ».

Nous pouvons également regarder la prescription du point de vue des cardiologues à partir de l'enquête auprès de cardiologues français[404] montre qu'ils ont été peu nombreux à prescrire ce médicament (Tableau 3.7).

[403] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[404] La méthodologie est présentée dans le chapitre 5.

Tableau 3.7. Les cardiologues et la prescription de Mediator®[405].

	Oui	Non	Incertain
Prescrit du Mediator®	4,05%	94,22%	1,73%
Represcrit du Mediator®	6,36%	86,13%	7,51%
Prolongé une ordonnance de Mediator®	24,86%	58,38%	16,76%

On constate dans ce tableau, que la prescription de Mediator® par les cardiologues est marginale : seuls 4,05% des cardiologues ayant répondu au questionnaire déclarent en avoir prescrit, 6,36% en ont represcrit du Mediator® à des patients qui avaient déjà suivi une cure de Mediator® précédemment[406] et 24,86% ont prolongé une ordonnance de Mediator®.

Nous pouvons observer qu'au sein de notre échantillon d'usagers, d'après notre enquête auprès des cardiologues, et d'après le membre de la Cnamts que nous avons contacté, les cardiologues figuraient en partie dans la liste des prescripteurs de Mediator®. Cela peut s'expliquer à la lumière de ce que nous avons présenté dans les chapitres précédents : le « polysurchargé » est un « individu à risque » qui pourra développer une maladie cardiovasculaire.

Cette multitude de prescripteurs illustre plusieurs choses. Outre le fait de mettre en évidence le caractère fractionné de la médecine, qui implique qu'en dépit des spécialités, une même maladie peut relever de la compétence de plusieurs médecins, révèle le caractère global des pathologies, telles que le syndrome métabolique qui, de fait, ont une incidence à de multiples niveaux de l'organisme et fait intervenir un ensemble de spécialistes. On constate également que bien que le médecin généraliste soit identifié comme pivot dans le parcours de soin du patient, dans le cas du Mediator®, il n'était dans certains cas pas instigateur du

[405] Nombre total de réponse des cardiologues = 173.

[406] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 45. « Enfin à ce même 16 juillet 1974, l'administration notifie à la firme que conformément à la réglementation des substances vénéneuses le MEDIATOR® sera soumis au régime du tableau C, soit la liste II des substances à risque actuelles exigeant une prescription médicale initiale obligatoire mais permettant un renouvellement de l'ordonnance lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit ».

traitement. Dans ces situations, cela amène à une réflexion concernant la marge de manœuvre du médecin généraliste quant à la possibilité de mettre en cause la prescription d'un confrère.

B. La prescription et ses indications

Comme cela a été présenté dans le chapitre 2[407], les indications de prescription du Mediator® ont évolué au fil des années de commercialisation. On peut constater d'après l'encadré « Modifications de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® » du chapitre 2 sur les indications de prescription et la Figure 3.13 que, bien que les réévaluations du Mediator® aient été nombreuses, cela n'a pas eu de réelles conséquences sur les indications réglementaires avant 2007 et donc cela n'a par extension que peu de répercussions sur la prescription.

Figure 3.13. Nombre de traitements annuels de Mediator®[408].

Il est important de préciser ici que les données de ce document semblent être une conversion du nombre de boîtes vendues par le laboratoire Servier en nombre de traitements. En effet, Catherine Hill, dans son article publié dans *La Presse Médicale* en 2011 « Mortalité

[407] Voir encadré 2.1. « Modifications de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® » dans le chapitre 2

[408] P. LECHAT, *Propriétés pharmacologiques du benfluorex*, *op. cit.* annexe 4. Nous avons ajouté la bibliographie inexistante sur le document original.

attribuable au benfluorex (Mediator®) » présente le même type de graphique avec cette fois-ci le nombre de boîtes vendues (Figure 3.14).

Figure 3.14. Nombres de boîtes de Mediator® vendues par le laboratoire de 1976 à 2009[409].

Cette approche, bien qu'elle ne donne pas d'indications sur les traitements réels par Mediator®, semble plus exacte que la représentation en termes de nombre de traitements annuels. En effet, n'ayant pas d'éléments concernant la durée des traitements par Mediator®, la conversion est arbitraire (20 boîtes par traitement et par an) ce qui est déjà supérieur au nombre moyen de boîtes de 2006 à 2009 présentes dans le Tableau 3.2 . Ceci témoigne encore une fois du caractère parcellaire et dans certains cas approximatifs des données disponibles.

Toutefois, cela donne une idée de la tendance des ventes des boîtes et des prescriptions associées et donc des usagers potentiels du médicament. On retrouve cette tendance générale au sein des enquêtés (Figure 3.15).

[409] Catherine HILL, « Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®) », *La Presse Médicale*, 2011, vol. 40, n° 5, p. 462-469, p. 466.

Figure 3.15. Année de prescription du Mediator® au sein des usagers enquêtés[410].

L'échantillon ayant répondu au questionnaire étant assez faible en comparaison des utilisateurs réels du médicament, il n'est pas étonnant d'avoir certaines modifications majeures de tendances (comme pour les années 2001 et 2002) par ailleurs, près de 20,6% des enquêtés n'ont pas renseigné cet item.

La tendance à la baisse de la vente de Mediator® que l'on observe en 2006 se confirme dans les années qui suivent avec la modification des indications de prescription en avril 2007 qui implique le retrait de l'indication concernant l'hyperlipidémie comme évoqué précédemment. Cependant, cette baisse n'est pas significative. Plusieurs éléments peuvent tendre à expliquer cela.

Tout d'abord les habitudes de prescription des médecins. Habitués à prescrire le médicament dans certaines indications, il n'est pas évident que à la suite du retrait de l'indication concernant l'hyperlipidémie, ces derniers aient immédiatement arrêté leurs pratiques de prescription. Cela va de pair avec le positionnement du Mediator® sur le marché comme traitement global des troubles du métabolisme. Considérant que même si l'indication comme adjuvant au traitement du diabète de type II est la seule valable, nous avons vu dans le chapitre 1 que les destinataires du traitement ont potentiellement plusieurs troubles métaboliques associés (polysurcharge métabolique). Cela illustre l'intérêt pour le laboratoire d'avoir positionné ce médicament de manière ambiguë au carrefour du métabolisme glucido-lipidique.

[410] Nombre total d'usagers concernés = 108.

Enfin, une autre hypothèse réside dans l'usage hors autorisation de mise sur le marché du médicament. En effet, l'histogramme ci-dessus a été réalisé à partir des données fournies par le laboratoire, autrement dit les chiffres de ventes du laboratoire qui semblent convertis en nombre de traitements. Il faut rappeler ici l'appartenance de la molécule à la famille des dérivés d'amphétamines dont la majorité des molécules ont été retirées du marché en 1999[411]. En raison de ce retrait, le Mediator® aurait pris le relais de ces molécules pour ses propriétés anorexigènes, cela, en dehors du cadre de l'AMM.

L'enquête réalisée auprès des cardiologues dans le cadre de cette thèse apporte quelques éléments concernant l'idée qu'avaient les cardiologues des indications du Mediator® (Figure 3.16).

Figure 3.16. Les indications du Mediator® selon les cardiologues enquêtés[412].

On constate que pour les cardiologues interrogés le Mediator® avait majoritairement pour indication le traitement du diabète (pour 70,52% d'entre eux). L'indication arrivant en seconde position est l'hypertriglycéridémie (41,62%), puis le surpoids (21,39%). Les indications concernant l'hypercholestérolémie (5,20%) et surtout l'hyperuricémie (1,16%) sont marginales. Dans « autre », les cardiologues concernés ont précisé pour trois d'entre eux qu'il s'agissait d'un adjuvant au traitement du diabète, un a mentionné ses effets anorexigènes, un cardiologue a indiqué ne pas l'avoir prescrit en raison de son absence d'effet selon lui, mais ne donne pas

[411] Les détails concernant cette interdiction seront présentés dans le chapitre 4.

[412] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

d'éléments concernant les indications enfin, un cardiologue a indiqué que le Mediator® était destiné au traitement du « syndrome "métabolique" »[413]. Il est intéressant ici de constater l'écart entre d'une part l'AMM et d'autre part les indications véhiculées par le laboratoire en passant par l'usage détourné par rapport à l'autorisation de mise sur le marché concernant le surpoids.

C. La relation des usagers du Mediator® avec leur médecin traitant

Dans la mesure où la majorité des prescriptions de Mediator® ont été initiées par des médecins généralistes ou bien suivies par eux (car même s'ils n'étaient pas initiateurs du traitement, ils représentent le premier recours des patients), il nous a semblé pertinent de nous intéresser lors de cette enquête à la relation médecin/patients pour comprendre la relation qu'entretiennent ces usagers du Mediator® avec leur médecin traitant.

Le premier constat réside dans le fait que la relation entre un patient et son médecin généraliste n'est pas linéaire ni figée. Bien que l'on puisse avoir l'image d'un médecin de famille, suivant les descendants et ascendants, on peut constater que sur la longue durée, les relations entre médecins et patients sont très mouvantes. On peut d'ailleurs observer sur le décompte des réponses obtenues dans l'enquête auprès des usagers du Mediator® (Figure 3.17) que la majorité (63,32 %) des participants à l'enquête sont suivis par leur médecin depuis l'an 2000. Parmi les raisons qui ont mené à un changement de médecin traitant se trouvent soit un déménagement (du patient et plus rarement du médecin) soit un départ en retraite ou décès du médecin (4,41% n'ont pas répondu à la question).

[413] Identification du questionnaire du cardiologue : n°283.

Figure 3.17. Répartition des usagers selon l'année depuis laquelle ils sont suivis de leur médecin traitant[414].

Cela met en exergue le fait que le parcours de soin des usagers n'est pas constant et que, leur prise en charge, notamment avec un traitement qu'ils ont pu prendre pendant de nombreuses années comme le Mediator®, ce n'est pas figé.

Tous les usagers interrogés sont suivis par un médecin traitant et s'y rendent pour la plupart entre 5 et 10 fois par an (pour 41,18% des usagers). 36,03% des usagers interrogés se rendent chez leur médecin traitant plus de 10 fois par an et 22,79% s'y rendent moins de 5 fois par an (Figure 3.18).

Figure 3.18. Répartition des enquêtés selon les fréquences de leur rendez-vous chez leur médecin traitant[415].

[414] Nombre total d'usagers concernés = 126.

[415] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Il est possible de moduler les réponses obtenues afin d'identifier des différences entre les usagers du Mediator® avec ou sans une atteinte cardiaque. Les usagers du groupe 2 consultent en moyenne moins fréquemment leur médecin que les usagers du groupe 1 (Figure 3.19).

Figure 3.19. Répartition des enquêtés selon leur groupe (cas = 1/témoin =2) et les fréquences de leur rendez-vous chez leur médecin traitant[416].

Par ailleurs, on constate que les femmes consultent généralement plus leur médecin généraliste que les hommes, et ce indépendamment du fait qu'elles appartiennent au groupe 1 ou 2 (Figure 3.20).

Figure 3.20. Répartition de la fréquence de consultation du médecin généraliste des enquêtés selon le sexe et le groupe[417].

[416] Nombre total d'usagers concernés = 136, nombre pour le groupe 1 = 81, nombre pour le groupe 2 = 55.

[417] Nombre total d'usagers concernés = 136, nombre pour le groupe 1 = 81 (F = 68 / H = 11), nombre pour le groupe 2 = 55 (F = 37 / H = 20).

On observe également que les usagers interrogés ayant cessé de travailler pour des raisons médicales consultent plus fréquemment leur médecin généraliste que ceux qui ont cessé de travailler pour d'autres raisons. D'une manière générale, les usagers appartenant au groupe 1 toutes catégories confondues (femme/homme, situation professionnelle) consultent plus leur médecin généraliste que ceux du groupe 2.

Les usagers enquêtés estiment avoir de bonnes relations avec leur médecin traitant (55,88% ont répondu « oui manifestement » et 40,44% « plutôt oui »). Il n'y a pas de différence significative selon qu'on sépare les deux groupes ou bien selon les sexes (Figure 3.21).

Figure 3.21. Répartition des enquêtés selon qu'ils estiment ou non avoir de bonnes relations avec leur médecin traitant[418].

Il est important de soulever ici qu'il s'agit du médecin traitant actuel, qui, comme nous l'avons vu, n'ont pas nécessairement joué un rôle dans la prescription de Mediator® comme l'ont indiqué certains usagers de l'enquête. Certains usagers ont soulevé ce point en commentaire.

De même, ils sont généralement satisfaits du suivi effectué par leur médecin traitant (50,74% ont répondu « oui manifestement » et 44,12% « plutôt oui ») comme nous pouvons l'observer sur la Figure 3.22.

[418] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Figure 3.22. Répartition des enquêtés en fonction de l'estimation de leur satisfaction quant au suivi effectué par leur médecin traitant[419].

Ainsi, les usagers interrogés estiment avoir de bonnes relations et sont satisfaits de leur suivi effectué par leur médecin généraliste qu'ils consultent relativement fréquemment (plus de trois quarts des enquêtés consultent son médecin plus de 5 fois par an soit presque tous les 2 mois). Ceci n'est pas surprenant pour des personnes ayant des troubles métaboliques chroniques que le Mediator® entendait traiter s'ils l'ont pris dans le cadre de l'AMM ou des troubles liés à leur surpoids, s'ils en ont fait usage pour ses effets anorexigènes.

III. Des modèles d'utilisateurs aux usagers : un système complexe

A. Placement du Mediator® sur le marché et usage réel

À la lumière de ce qui est présenté dans le chapitre 1, concernant la construction du profil pathologique de « polysurchargé » ainsi que des utilisateurs-type qui en découlent selon l'autorisation de mise sur le marché et la publicité du laboratoire destiné aux professionnels de santé, les données présentées tout au long du présent chapitre, peuvent être mise en perspective des données concernant le diabète et/ou les maladies métaboliques en général. Ces données ne permettent pas toujours une comparaison, car tous les items n'y sont pas représentés. Nous avons choisi d'apporter en complément, les données relatives aux études sur l'obésité, qui sont plus nombreuses, lorsque ceci est nécessaire. Le positionnement sur le marché du Mediator® à la croisée des troubles métaboliques, sur fond d'épidémiologie des facteurs de risques relatifs au

[419] Nombre total d'usagers concernés = 136.

surpoids et à l'obésité rend difficile l'isolement d'une population aux contours clairement définis en dépit d'indications dans l'AMM.

Comme énoncé précédemment, les enquêtés sont composés majoritairement de femmes (77,21% contre 22,79% d'hommes). Si l'on compare ce résultat aux données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) publiées dans le rapport « Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès » déjà cité précédemment[420], en 2006 72,6% des consommateurs de Mediator® sont des femmes. Nous pouvons constater qu'il s'agit là du même ordre de grandeur et en déduire que l'échantillon sur lequel se base ce travail est proche du ratio femme/homme de la population générale des usagers du Mediator®. Il y a donc plus de femmes qui se sont vu prescrire du Mediator® que d'hommes. Afin d'avoir une vision plus précise de l'ordre de grandeur de cet écart, le Tableau 3.8 ci-dessous présente ce ratio en fonction des classes d'âges :

Tableau 3.8. Ratio femmes/hommes en fonction de la classe d'âge des consommateurs de benfluorex d'après les données du SNIIRAM publiées[421].

Classe d'âge	Ratio femmes/hommes
0 - 19	3,8
20 - 24	7,8
25 - 29	7,0
30 - 34	5,4
35 - 39	4,1
40 - 44	3,3
45 - 49	2,7
50 - 54	2,5
55 - 59	2,1
60 - 64	2,0
65 - 69	2,0
70 - 74	2,1
75 - 79	2,2
80 - 84	2,3
85 - 89	2,9
90 +	2,5

[420] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, op. cit.*

[421] Réalisé à partir du tableau de l'article. Merci à Nils Kessel pour m'avoir ouvert cette perspective d'analyse !

En écartant la classe d'âge allant de 0 à 19 ans, car la prescription y est marginale et que la catégorie manque de précision par rapport aux autres (20 années contre 5 années pour les autres) ainsi que les personnes de plus de 85 ans (en raison de l'écart de longévité entre femmes et hommes[422]) on constate que plus la population est jeune, plus l'écart est marqué. Par exemple 7 fois plus de femmes se voient prescrire du Mediator® que d'hommes entre 20 et 29 ans. L'écart reste important pour les classes d'âges suivantes et se stabilise autour de 2 après 55 ans.

Plus généralement, il est possible d'effectuer une comparaison concernant les deux échantillons en termes d'âge pour les données du SNIIRAM et notre enquête sur les usagers du Mediator® (Figure 3.23).

Figure 3.23. Échelle des âges des usagers du Mediator en 2006 (d'après les données SNIIRAM)[423].

On constate que la majorité des usagers (50,94%) ont entre 45 et 64 ans. Ainsi, entre 2006 et la période de diffusion du questionnaire en 2014-2015 (soit 8-9 ans plus tard) la courbe s'est logiquement déplacée vers la droite (Figure 3.24).

[422] *POP1A - Population par sexe et âge regroupé en 2009 – France métropolitaine –Évolution et structure de la population en 2009 / Insee*, https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044218?sommaire=2131882&geo=METRO-1, consulté le 28 octobre 2018.

[423] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, op. cit.*

Figure 3.24. Échelle des âges des participants à l'enquête « Usagers du Mediator » 2014-2015[424].

Bien que ces deux histogrammes ne soient pas superposables dans la mesure où il ne s'agit pas totalement de la même population, il est possible d'observer une tendance générale. En effet, les contraintes inhérentes à un questionnaire adressé en version papier font que dans la majorité des situations, la date de prise de Mediator® n'était pas renseignée par les enquêtés. Au départ, nous avons envisagé pour l'analyse de soustraire cette dernière à la date de naissance des usagers du Mediator® afin de voir à quel âge l'usager a commencé à prendre le traitement, mais cela n'a pas été possible sur la totalité de l'échantillon. Par ailleurs, les indications concernant la durée du traitement n'y sont que peu renseignées.

Si l'on compare ces données à la prévalence du diabète en France en 2009, on observe un pic de consommation entre 70 et 84 ans (Figure 3.25).

[424] Nombre total d'usagers concernés = 136.

Figure 3.25. Prévalence du diabète en fonction de l'âge et du sexe en 2009[425].

Si l'on représente les données issues du SNIIRAM selon le même principe (Figure 3.26) on constate aisément un fort décalage des courbes. D'une part en raison de l'inversion de la prédominance des sexes, la prévalence du diabète étant plus importante chez les hommes et d'autre part en raison d'un pic de prescription de Mediator® plus précoce se situant en 45 et 64 ans.

Figure 3.26. Courbes illustrant le nombre de consommateurs par sexe de benfluorex en 2006 en fonction de la classe d'âge d'après les données du SNIIRAM[426].

---

[425] *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France / 2010 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil*, http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France, consulté le 21 septembre 2017.

[426] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, op. cit.* Nous avons converti les données pour les représentées sous forme de courbes.

La sur-représentation féminine, ainsi que le décalage temporel par rapport à la période de la vie où la prévalence du diabète est la plus importante ne s'explique pas par les schémas proposés dans le chapitre 2 concernant les indications du Mediator® (donc dans le cadre de l'AMM), ni directement par le contenu argumentatif de la publicité diffusée par les Laboratoires Servier. En effet, si l'on s'intéresse à la prévalence des troubles métaboliques (lié à la prévalence du surpoids et de l'obésité) on constate qu'il y a globalement un ratio inversé (à l'heure actuelle, les hommes sont généralement plus touchés que les femmes[427]). Une hypothèse à ce déséquilibre de la balance dans notre cas de figure réside probablement dans les usages du Mediator® hors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (hors AMM), pour ses propriétés anorexigènes. Ceci pourrait également participer à l'explication de l'augmentation du nombre de boîtes vendues entre 2000 à 2009, cette répartition serait alors peu surprenante en raison d'un usage « cosmétique » notamment pour perdre quelques kilogrammes. Cette période d'augmentation intervient de manière concomitante avec le retrait du marché des autres dérivés amphétaminiques tels que les fenfluramines par exemple[428].

Nous l'avons vu, la majorité des enquêtés vit le nord-ouest et le sud-est de la France avec pour trois principaux départements la Somme, le Finistère et les Bouches-du-Rhône. Les données du SNIIRAM concernant l' « effectif des consommateurs de Mediator® de 2008 à 2010 », font apparaître que les trois régions les plus consommatrices sont les Bouches-du-Rhône, le Nord et les Alpes-Maritimes (Figure 3.27).

---

[427] *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France / 2010 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil*, http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France, *op. cit.*, p. 2.

[428] Ce retrait intervient en 1999. Les conditions précises de ce retrait sont présentées dans le chapitre 4.

Figure 3.27.a. Répartition de l'effectif des usagers participants à l'enquête sur les usagers du Mediator® (2014-2015) ; b. Répartition des consommateurs de Mediator® (2008-2010) d'après les données du SNIIRAM.

La sur-représentation de certains départements dans l'enquête « Usagers du Mediator® » s'explique par le recrutement des sujets dans le cadre de l'étude MEDIAGENE. Celle-ci s'effectue au sein de 8 centres : Amiens, Angers, Brest, Bordeaux, Caen, Marseille, Nantes et Toulouse. Par ailleurs, une limite méthodologique analogue à celle concernant la répartition des âges apparaît ici. N'ayant pas les données concernant la période d'exposition au Mediator® pour les participants de l'enquête, il ne nous est pas possible d'isoler les usagers qui prenaient du Mediator® sur la période 2008-2010 pour comparer la carte avec celle réalisée à partir des données issues du SNIIRAM.

Si l'on compare ces répartitions géographiques à la prévalence du diabète (Figure 3.28) on retrouve cette fois-ci les mêmes tendances géographiques pour le nord de la France ainsi que certains départements dans le sud, en revanche, une différence très nette apparaît concernant le quart nord-est très touché par le diabète, mais peu traité par Mediator®.

Figure 3.28. Prévalence du diabète selon les départements français en 2009[429].

Corrélé à cette situation géographique nous pouvons retrouver d'autres facteurs concernant les caractéristiques socio-économiques des usagers du Mediator® mis en évidence par cette recherche et confirmés par les travaux relatifs à la prévalence du diabète et de l'obésité. En effet, les données collectées montrent que les usagers du Mediator® vivent principalement dans des villes de moins de 20 000 habitants (pour rappel : 88,24%). D'après les données du Tableau 3.9, plus la ville de résidence est petite plus le surpoids est important. De même, on constate que 65,45% des usagers du Mediator® ont un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat. D'après le même tableau, on constate que la prévalence de l'obésité est liée au niveau de diplôme : plus le niveau de diplôme est élevé, plus l'incidence de l'obésité (et donc par extension du diabète de type II) est faible.

[429] *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France / 2010 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil*, http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France, *op. cit.*

Tableau 3.9. Tableau des effets des caractéristiques sociodémographiques sur l'IMC[430].

Variable	Modalité	Population masculine		Population féminine	
		Paramètre estimé	Traduction sur le poids d'un homme de 1m75	Paramètre estimé	Traduction sur le poids d'une femme de 1m63
	Constante	24,12	73,9kg	22,11	58,8kg
Taille de la commune de résidence	*Moins de 2 000 habitants*	*Réf.*	*Réf.*	*Réf.*	*Réf.*
	2000 à 19 999	ns.	ns.	-0,25	- 0,7 kg
	20 000 à 99 999	-0,36	- 1,1 kg	-0,29	- 0,8 kg
	100 000 à 1 999 999	-0,42	- 1,3 kg	-0,41	- 1,1 kg
	U.U. de Paris	-0,65	- 2,0 kg	ns.	ns.
Niveau de diplôme	Brevet et sans diplôme	0,6	+1,8 kg	1,47	+ 3,9 kg
	CAP/BEP et équivalent	0,35	+1,1 kg	0,62	+ 1,6 kg
	Bac et équivalent	*Réf.*	*Réf.*	*Réf.*	*Réf.*
	Supérieur au Bac	-0,31	- 0,9 kg	-0,44	- 1,2 kg

Le dernier élément illustrant une disparité sociale est le revenu des enquêtés. En effet, plus le revenu est faible, plus la prévalence de l'obésité est importante (Figure 3.29). D'après les résultats présentés précédemment, on constate que les usagers du Mediator® ont majoritairement des revenus inférieurs à 1800€/mois (pour 79,42% d'entre eux).

Figure 3.29. Prévalence de l'obésité en fonction du revenu et par sexe[431].

[430] D'après Thibaut DE SAINT POL, « L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent », *Insee Première*, 2007, n° 1123, p. 4, p. 2. Le tableau a été reproduit en retirant les données d'âge et de niveau de vie.

[431] Joane MATTA, Marie ZINS, Anne-Laure FERAL-PIERSSENS, Claire CARETTE, Anna OZGULER, Marcel GOLDBERG et Sébastien CZERNICHOW, « Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2006, n° 35-36, p. 640-646, p. 644.

L'ensemble des données issues de l'enquête « Usagers du Mediator® » permettent de mieux appréhender qui sont ces usagers du Mediator® décrits jusque-là par quelques chiffres ou témoignages isolés dans les médias[432]. Il s'agit désormais de voir de quelle manière cet individu, qui, lorsqu'il franchit les portes du cabinet de son médecin, est identifié par celui-ci comme un usager du Mediator® potentiel.

B. Les usagers par rapport aux modèles théoriques : trois réalités qui coexistent

L'analyse présentée dans ce chapitre montre que les cadrages que peut fournir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et la publicité afin de décrire quels sont les utilisateurs potentiels d'un médicament ne permettent pas de prendre en compte l'ensemble des usagers (utilisateurs réels). Cette coexistence de trois modèles théoriques peut être schématisée de la manière suivante (Figure 3.30) :

Figure 3.30.Schéma illustrant la coexistence des trois premiers modèles théoriques et des profils d'usagers qui en découlent.

Il est possible de différencier plusieurs profils identifiables dans la Figure 3.30 :

1. L'usager à la fois utilisateur officiel et cible marketing, c'est-à-dire l'utilisateur-type décrit dans le chapitre 2 ;

[432] Cet élément est traité dans le chapitre 4.

2. L'usager devenu uniquement cible marketing, qui en raison des modifications de l'autorisation de mise sur le marché n'entre plus dans la catégorie des utilisateurs officiels (la prescription devient hors AMM involontaire) ;
3. L'usager uniquement cible marketing, qui a pu se voir prescrire le Mediator® sur la base de connaissances historique du médicament qui n'étaient plus à jour de l'AMM (la prescription est hors AMM involontaire) ;
4. L'usager qui ne correspond ni à l'utilisateur-type ni à la cible marketing qui consomme le médicament pour d'autres propriétés que les propriétés officielles (la prescription est hors AMM volontaire).

En effet, le profil pathologique du « polysurchargé » que le laboratoire présente au moyen de la publicité peut correspondre à une large partie de la population, considérant la prévalence du surpoids, présenté dans le chapitre 1. Celui-ci peut avoir différents visages qui lui sont attribués par la publicité qui a pour objectif de présenter la cible marketing au prescripteur. Cette présentation faite par le laboratoire n'est pas totalement déconnectée de l'utilisateur officiel décrit par l'autorisation de mise sur le marché comme nous l'avons vu dans le chapitre 2. Les indications du médicament découlent de la demande d'AMM faite par le laboratoire pour certaines indications formant ainsi l'utilisateur type. Les diverses modifications de l'AMM au cours de la commercialisation du Mediator® induisent une adaptation de la campagne publicitaire et informationnelle autour du médicament et l'utilisateur type n'est donc pas fixe.

Ces modèles permettent de comprendre la rencontre entre un individu et le Mediator® : un médecin est amené à prescrire une molécule qu'il juge adaptée dans le parcours de soin de son patient. Cette décision est motivée par ses connaissances de la pathologie ainsi que des informations dont il dispose au sujet du médicament à partir du résumé des caractéristiques du produit présentant notamment les indications du médicament définies dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Les informations fournies par le laboratoire, qui constitue une source d'information importante pour beaucoup de médecins, au travers de la publicité, de brochures d'information ou encore la visite médicale peuvent également orienter le médecin dans sa prescription. La modification du cadre réglementaire implique une mise à jour des connaissances du médecin au sujet d'un médicament.

Dans certaines situations enfin, la demande des patients ou bien la réputation de certaines propriétés d'un produit peuvent en détourner l'usage par rapport au cadre de référence. Les propriétés anorexigènes du benfluorex n'apparaissent pas dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché et donc pas dans les indications officielles, bien au contraire, elles ne sont pas non plus clairement présentées dans la communication du laboratoire, mais de nombreux médecins et usagers en avaient néanmoins connaissance.

C. Intérêt d'une étude sur les usagers du Mediator®

Comme nous l'avons présenté en introduction, les usagers du Mediator® n'ont pas été étudiés par les sciences sociales. Les seules données disponibles sont épidémiologiques et réalisées dans l'objectif principal de quantifier l'impact potentiel de ce médicament sur les usagers. Il nous a semblé essentiel d'apporter des éléments de réponse à la question « qui sont les usagers du Mediator® ? » en sortant du cas individuel de quelques usagers ayant notamment pris la parole dans les médias, nous proposons ici une perspective, avant de nous interroger dans le sixième chapitre sur « qui sont les victimes du Mediator® », car avant de s'estimer victime, ou d'être identifiées comme victimes, ces personnes ont fait usage du médicament.

L'histoire et la sociologie des scandales médicamenteux du 20e siècle à ce jour s'est très peu penchée sur une étude des victimes, de leur statut socio-économique et éducatif et de leur capacité de mobilisation. Au fond les victimes sont souvent non seulement les oubliés de ces événements, mais aussi de leur socio-histoire. Une bonne raison pour cet angle mort réside dans le fait qu'il est difficile d'enquêter sur ce groupe. Les données médicales et juridiques ainsi que de leur indemnisation font logiquement objet d'une protection des données personnelles. Les institutions détentrices des données individuelles ne se préoccupent pas des caractères sociodémographiques du groupe des victimes, ce n'est pas leur mission. Il n'existe aucun moyen évident pour rassembler un nombre significatif d'usagers ou de victimes pour mener une enquête de groupe ciblé. Le seul moyen consiste à passer par des associations de victimes, mais ces associations sont multiples, plus ou moins spécialisées sur une cause de dommage spécifique et surtout ces associations ne représentent que des usagers qui se sont mobilisés dans le cadre de leur atteinte.

Pour contourner, nous avons saisi en 2014 une possibilité unique. Un CHU français mettait en place une étude clinique incluant 600 personnes ayant consommé du Mediator®, dont trois quarts sans événement indésirable imputable au Mediator®. Dans ce cadre nous avons négocié la possibilité de greffer sur cette étude médicale une enquête sociologique concernant les usagers du Mediator® pour notre travail de thèse. Sur 200 questionnaires envoyés, nous avons obtenu un taux de réponse de 68% (136 réponses). Nous n'avons aucun moyen statistique pour établir une représentativité de cet échantillon par rapport aux effectifs connus d'usagers du Mediator® présenté auparavant, dont les 300 000 usagers identifiés par les statistiques de la Cnamts en 2006. En revanche, le taux de réponse de l'enquête et le nombre de questionnaires obtenus est un observatoire significatif et unique dans l'histoire des analyses sociologiques des scandales médicamenteux.

Pour la partie concernant les données sociodémographiques, éducatives et la prescription médicale analysées dans ce chapitre, les résultats sont nettement en décalage par rapport à d'autres analyses sociologiques de scandales médicamenteux et des mobilisations de patients qui leur sont associées. Les usagers du Mediator® sont avant tout des femmes entre 45-65 ans vivant en couple, très majoritairement vivant dans des zones rurales ou des petites villes. Leur niveau d'éducation est plutôt faible, ils sont principalement retraités ou en préretraite, et leur revenu mensuel est pour une large majorité inférieure à 1800 euros par mois.

Nous avons pu apercevoir jusqu'à présent les mécanismes permettant à un individu de devenir usager du Mediator®. De la mise au point de la molécule, à son usage en passant par sa régulation et la construction de son identité ainsi que sa prescription. Puis nous avons cherché à caractériser les usagers du Mediator®. Il est désormais nécessaire de se pencher sur les conditions de retrait du médicament du marché et à la transformation du statut des usagers en « usagers-citoyens ». Celui-ci en apprenant le retrait de la molécule et les raisons de celui-ci, ce sent concerné comme citoyen, mais aussi en raison de sa consommation du médicament, et s'indigne éventuellement. La constitution du scandale du Mediator® amenant une réforme de la régulation qui vise à mieux protéger cet usager-citoyen.

Chapitre 4 _ Des citoyens informés et protégés par la législation ?

Simple usager du Mediator® ou malade atteint d'une valvulopathie ayant pris du Mediator®, les personnes benfluorex ont entendu parler du retrait de la molécule du marché ou bien au moment d'une rencontre avec un pharmacien, incapable de dispenser le médicament après le retrait (s'ils étaient encore usagers de la molécule au moment du retrait) ou bien par la grande presse au moment de la saisie de ce qui est devenu une affaire par la presse écrite, radiophonique et télévisuelle nationale. L'organisation et l'écriture de cette thèse du point de vue de la personne benfluorex implique de revenir sur – ainsi que ce qui est normalement déplié et distingué par la sociologie des scandales à savoir – le moment du repérage d'un événement indésirable grave, de l'alerte, de la constitution de la preuve, de la controverse entre le producteur et les critiques de la molécule et de la mise sur agenda médiatique de l'affaire. Ces éléments sont condensés pour l'usager, ignorant de cette mécanique, dans un seul moment et pour nous dans un seul chapitre.

C'est via la presse et sa diffusion que les personnes benfluorex découvrent, encore sous forme de polémique entre les Laboratoires Servier et la lanceuse d'alerte Irène Frachon, la possibilité d'un lien entre une défaillance cardiaque et la prise d'un médicament antérieure ou la nécessité d'un contrôle médical cardiologique ayant consommé du Mediator® afin de dépister une potentielle pathologie associée à la prise du médicament. D'emblée, cette mise en public mêle la sphère des usagers avec la sphère politique puisque l'indignation collective qui dépasse l'opinion publique partielle des personnes benfluorex pour devenir indignation collective publique et citoyenne en appelle par la même au politique.

Ainsi, la question des conséquences de la cardiotoxicité du Mediator® et les circonstances de sa détection tardive pose son maintien et son retrait au centre d'un champ de tension entre les acteurs politiques du moment, ceux des instances de la régulation du médicament et le laboratoire producteur. La cadre analytique qui s'impose rapidement à ce qui est devenu un scandale du médicament est la notion de conflit d'intérêts. Puisque ce cadrage est tout autant un mode d'analyse et d'interprétation des événements qu'un outil de contenir et de gérer le

scandale dans l'espace public nous ne prenons pas cette voie d'entrée analytique ici. Bien au contraire, nous reprenons ici nos déplacements successifs à partir et autour de la personne benfluorex pour nous tourner vers la figure que nous dénommons l'usager-citoyen.

L'objectif de ce chapitre est d'envisager l'individu au-delà de la sphère de soin, comme citoyen. En effet, la médiatisation du retrait de marché du Mediator® a fait entrer cette molécule et sa trajectoire dans l'arène médiatique et avec elle ses usagers. Il est question de revenir ici sur la manière dont les usagers ont pris connaissance du retrait de marché du Mediator® et de comprendre comment les concernées prennent connaissance des mécanismes ayant amené à cette prise de décision. Ce retrait ne concerne pas uniquement les usagers du Mediator®, mais il sera saisi par l'espace public politique. Celui-ci a débouché sur une réforme du système de régulation du médicament en France et a soulevé de nombreuses questions sur le rapport de notre société à la médicamentation et ses risques, de la part de l'ensemble des acteurs du monde du médicament. À l'image de scandales sanitaires qui l'ont précédé, celui du Mediator® a permis la mise en lumière d'un certain nombre de dysfonctionnements intervenant tout au long de la chaîne du médicament, servant de support et de table d'orientation aux réponses apportées à la situation de crise sous forme d'axes de réformes à entreprendre.

I. D'un médicament révolutionnaire au scandale sanitaire : mutation citoyenne de l'identité du Mediator®

A. L'arène médiatique comme principal vecteur d'information sur le retrait pour les usagers

1. Information des usagers du Mediator® sur le retrait

Il est logique d'entamer ce chapitre à partir de la citation suivante, issue de la note d'information de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) daté du 25 novembre 2009 au sujet du retrait des médicaments contenant du benfluorex :

> « L'Afssaps suspend l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex. Cette décision fait suite à l'évaluation récente de nouvelles données qui mettent en perspective l'efficacité modeste de ces

> médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 et confirment le risque d'atteinte des valves cardiaques.
> En France, trois spécialités disposaient d'une autorisation de mise sur le marché : Mediator 150 mg®, commercialisés par les Laboratoires Servier depuis 1976, et deux médicaments génériques mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009. Elles étaient indiquées comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. »[433]

Bien que faisant office de référence chronologique quant au constat d'un renversement de perspective concernent la balance bénéfice/risque de ce médicament s'accompagnant d'une prise de décision de modifier le statut administratif de la molécule, la note d'information n'est ni un moyen d'informer les usagers de ce médicament du retrait de celui-ci, ni le déclencheur d'un retentissement médiatique important. Une note d'information de retrait d'un médicament est un acte administratif réglementaire adressé à des professionnels médecins et pharmaciens ou mis en ligne sur le site internet de l'agence du médicament.

Comment les usagers du médicament ont pris connaissance du retrait ? L'enquête « Usagers du Mediator® » apporte des éléments de compréhension sur les modalités d'informations des usagers concernant le retrait et les effets indésirables du Mediator®[434].

L'exploitation des résultats des réponses à la question 20, concernant les vecteurs de l'information des usagers, laisse apparaître que celle-ci ne s'est pas fait sans problèmes pour certains enquêtés notamment lorsqu'on évalue le niveau d'information reçue (Annexe 8 p.524). Dans 6 questionnaires, aucune réponse n'était renseignée. Il s'agit de 4 femmes et un homme du groupe 1 et d'un homme du groupe 2. Nous pouvons citer le cas particulier de Madame A (F/G1/049[435]) qui indique en commentaire dans son questionnaire « Irène Frachon. Pendant son

---

[433] AFSSAPS, *Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques) - Information professionels de santé*, https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques, consulté le 7 octobre 2018.

[434] Voir annexe, question 20 : « Comment et dans quelle mesure, avez-vous eu connaissance du retrait du Mediator® ? » ; question 21 : Quand avez-vous appris le retrait du Mediator® ? » ; question 22 : « Comment et dans quelle mesure avez-vous eu connaissance des effets indésirables du Mediator® ? ».

[435] Comme précisé dans le chapitre 3, ce code correspond au profil de l'usager et à l'identification de son questionnaire : F = femme, H = homme / G1 = groupe 1, G2 = Groupe 2 / numéro de saisie du questionnaire dans LimeSurvey.

étude sur ce problème, j'ai été contactée à différentes reprises et convoquée pour des examens cardios ». Ceci laisse apparaître quelques situations spécifiques que l'on peut qualifier de « Patients zéros » c'est-à-dire ayant été suivi dans le cadre des études ayant appuyé le signalement du Mediator® à l'Afssaps.

L'analyse détaillée des résultats montre qu'il semble que pour deux entrées sur 136, seules deux cases ont été complétées en cochant la case « pas du tout »[436]. L'explication la plus probable est que ces cases aient été cochées sans que les enquêtés concernés n'aperçoivent le chapeau contenant les modalités de réponse et cochent pour répondre par l'affirmative. Par ailleurs, dans de nombreux cas, seules les modalités de réponse « peu », « moyennement » et « beaucoup » ont été cochées et des lignes sont restées vides. Il est possible dans ces situations de considérer que les cases laissées libres correspondent à « non concerné » pour ne pas renseigner dans ces cas « pas du tout ». En effet, une limite de cette question dans sa formulation est qu'elle ne permet pas de distinguer un interlocuteur n'ayant pas informé l'usager enquêté, de ceux qui ne sont pas des interlocuteurs de l'enquêtés. Par exemple, si l'enquêté n'a pas de cardiologue, celui-ci peut dans certains cas ne pas cocher de case dans la ligne « Par votre cardiologue », ou bien cocher « pas du tout » comme dans le cas de Madame B[437] (Figure 4.1).

20. Comment et dans quelle mesure, avez-vous eu connaissance du retrait du Mediator ?

	Pas du tout	Peu	Moyennement	Beaucoup
Par votre médecin généraliste	☐	☒	☐	☐
Par votre cardiologue	☐	☐	☐	☐
Par un autre spécialiste	☐	☐	☐	☐
Par votre pharmacien	☐	☐	☒	☐
Par l'Afssaps	☐	☐	☐	☒
Par vos proches (famille, amis, collègues)	☐	☐	☐	☒
Par les médias	☐	☐	☐	☒
Par une association	☐	☐	☐	☐
Autre (précisez)	☐	☐	☐	☐

Figure 4.1. Réponse de Mme B à la question 20 du questionnaire « Usagers du Mediator® ».

[436] Les différentes modalités de réponse étaient : « Pas du tout », « Peu », « Moyennement », « Beaucoup ».

[437] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/062

Le graphique détaillé ainsi que les réponses brutes sont présentés en annexe (Annexe 8 p.524). Pour plus de lisibilité, nous choisissons ici de représenter de manière groupée les réponses « Peu », « Moyennement », « Beaucoup », regroupées sous « Oui » dans le graphique ci-dessous, « Pas du tout » correspondant à « Non », les « Sans réponses » sont laissées comme tel (Figure 4.2).

Figure 4.2. Évaluation par les usagers des moyens par lesquels ils ont été informés du retrait du Mediator®[438].

Lorsque l'on demande aux usagers du Mediator® comment ils ont pris connaissance du retrait de ce médicament, on constate qu'en dépit des limites évoquées précédemment, ces derniers ont très majoritairement été informés par les médias. Le deuxième vecteur d'information est le médecin. Pour les autres items, on constate que la part de personnes non

[438] Nombre total d'usagers concernés = 136.

informées est plus importante que la part qui estime avoir été informée par le vecteur d'information en question.

Au sujet des associations comme vecteur d'information, on constate que seules 8 personnes ont été informées par une association. Trois personnes ont précisé leur réponse : « AVIM [Association d'aide aux victimes de l'Isoméride et du Mediator®] », « ASVIME Pays de Loire » [Association des victimes du Mediator®] », « Association de Roche sur Yon » qui fait probablement référence également à l'ASVIME[439].

En analysant de plus près la rubrique « Autre », on constate tout d'abord qu'il a été coché 30 fois « Pas du tout » et qu'il y a 99 questionnaires sans réponse à cette question, ceci illustre la confusion évoquée précédemment. Pour les 7 personnes ayant coché une autre case, on retrouve une référence à Irène Frachon comme autre source d'information pour quatre d'entre eux ainsi qu'en commentaire chez une femme n'ayant pas complété la question[440], une personne a indiqué que c'est son chirurgien qui lui en a parlé. Enfin une personne a indiqué « la télé » comme autre moyen. Ce dernier point illustre que le terme « média » n'est pas nécessairement clair et pouvait évoquer plus la presse écrite par exemple. Un dernier commentaire était plutôt d'ordre général sur le processus de prise de connaissance du retrait nous reviendrons brièvement sur celui-ci dans la suite de ce chapitre.

Cette prise de connaissance du retrait du médicament du marché était complétée par une question concernant spécifiquement la prise de connaissance des effets indésirables du Mediator®, celle-ci pouvant être déconnectée de la connaissance du retrait. En effet, cela part du présupposé que les usagers n'ont pas nécessairement eu connaissance des raisons du retrait. Par exemple, s'ils étaient sous traitement, la prise de connaissance du retrait a pu s'effectuer lorsque le médicament ne leur a pas été délivré comme stipulé dans le commentaire de Madame C :

> « Je sortais de chez mon spécialiste qui me marquait le Mediator. J'ai été à la pharmacie, on m'a dit je vais vous le commander je n'en ai plus en stock et elle revient en me disant "le Mediator a été retiré de la circulation". J'ai

[439] La présentation du réseau associatif constitué autour des victimes du Mediator® sera présenté dans le chapitre 6.

[440] Deux fois « Irène Frachon », deux fois « Livre d'Irène Frachon », « Conférence du Dr Frachon à Toulouse » ; « Dr Frachon » ; « Irène Frachon. Pendant son étude sur ce problème j'ai été contactée à différentes reprises et convoquée par des examens cardios »

téléphoné à mon Dr et celui-ci a été fort surpris. Il n'était pas au courant de l'arrêt et retrait du Mediator. Personne ne l'avait avisé ! »[441]

Néanmoins, il est possible de voir sur le graphique ci-dessous que nous retrouvons les mêmes tendances quant à la manière dont les usagers ont pris connaissance des effets indésirables du Mediator®.

Figure 4.3. Évaluation par les usagers des moyens par lesquels ils ont été informés des effets indésirables du Mediator®[442].

Les médias représentent la principale source d'informations concernant les effets indésirables du Mediator®, suivi de loin par les médecins généralistes et les cardiologues.

Les associations que les usagers ont contactées étaient : l'AVIM deux fois, l' « AAA AVAM [Association Aide aux Victimes Accidents de Médicaments] », « CRCI [Commissions Régionales

[441] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/090.

[442] Nombre total d'usagers concernés = 136.

de Conciliation et d'Indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales] », « Que choisir » et « Association des victimes du Mediator Vendée Pays de Loire »[443].

L'information des personnes benfluorex par la grande presse n'est pas un phénomène surprenant si l'on se réfère à l'histoire des scandales sanitaires[444]. En effet, comme nous le verrons, la mise en public de l'information fait intrinsèquement partie du processus de constitution d'un scandale. Mais seulement un enquêté sur trois a obtenue ne serait-ce qu'une information partielle par les médecins généralistes et seulement un usager sur cinq par un cardiologue. L'espace public citoyen est ainsi clairement la voie d'information principale sur le retrait et ses causes. Le résultat le plus étonnant réside dans le fait qu'en dépit d'un courrier d'information de l'Afssaps aux usagers en décembre 2010 seulement un quart des usagers estime avoir été informé par cette voie. Néanmoins, ce courrier n'a été adressé qu'aux usagers identifiés à partir des données de remboursement de la caisse d'assurance maladie entre 2006 et 2009[445].

Les informations obtenues mettent en évidence que le processus même de l'information concernant le retrait du médicament s'opère une fois le scandale constitué et pas lors du retrait.

L'information rendue publique via les médias semble être assimilée avec une certaine difficulté puisqu'on trouve lorsqu'on demande aux usagers de se remémorent la date de retrait du Mediator® (Tableau 4.1) :

---

[443] Les associations sont présentées dans le chapitre 6.

[444] Christian BONAH, « Pourquoi l'industrie automobile n'a pas inventé la bioéthique ?. Innovation, sécurité et régulation étatique dans le domaine pharmaceutique au xxe siècle », *L'Atelier du Centre de recherches historiques. Revue électronique du CRH*, 2008, n° 02 ; S. CHAUVEAU, *L'affaire du sang contaminé, 1983-2003, op. cit.* ; E. FILLION, *À l'épreuve du sang contaminé, op. cit.* ; E. HENRY, *Amiante, op. cit.*

[445] AFSSAPS, « Courrier d'information pour les patients ».

Tableau 4.1.Année durant laquelle les usagers enquêtés estiment avoir eu connaissance du retrait du Mediator®.

Année de retrait estimée	Décompte
1993	1
2005	1
2006	1
2007	2
2008	3
2009	50
2010	8
2011	6
2013	2
Ne sais pas	12
Autre réponse	5
Sans réponse	45

Ce tableau est une représentation simplifiée des réponses des usagers à la question « Quand avez-vous appris le retrait du Mediator® ? *Merci d'indiquer le mois et l'année* ». Le format de réponse était totalement libre, un exemple de réponse était simplement présenté. Les usagers pouvaient donc assez librement remplir le champ. Le tableau reprenant les réponses détaillées est présenté en annexe (Annexe 9 p.530)

On constate que 37% seulement des enquêtés ont indiqué que le Mediator® a été retiré en 2009. Pour les dates antérieures, il est possible de penser que ces usagers n'étaient plus sous traitement au moment du retrait, la date pouvant correspondre au moment où ils ont arrêté de prendre le traitement, mais aucun élément justificatif n'a été donné. Concernant les autres réponses données par les enquêtés nous pouvons voir soit une référence à la couverture médiatique :

> « Au moment où les médias se sont emparés de l'affaire » [446]
>
> « Désolée je ne m'en souviens plus, je me rappelle juste que c'était quand tout le monde en parlait à la télé ! »[447]

[446] Identification du questionnaire de l'usager : H/G2/045

[447] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/074

Ainsi que des éléments laissant penser que la réponse attendue était en lien avec l'arrêt du traitement[448], ou encore faisant état d'un cas particulier de « patient zéro » déjà évoqué[449].

2. *Les médecins face à la médiatisation*

Comme le montre le commentaire issu du questionnaire renseigné par Madame D, certains médecins n'étaient pas informés du retrait du Mediator® lorsque celui-ci est intervenu.

> « Je sortais de chez mon spécialiste qui me marquait le Mediator. J'ai été à la pharmacie, on m'a dit je vais vous le commander je n'en ai plus en stock et elle revient en me disant "le Mediator a été retiré de la circulation". J'ai téléphoné à mon Dr et celui-ci a été fort surpris. Il n'était pas au courant de l'arrêt et retrait du Mediator. Personne ne l'avait avisé ! »[450]

L'affirmation indique la difficulté de l'information des médecins quant au retrait d'un médicament effectué par l'agence du médicament[451]. Si les changements de données concernant un médicament, révision des posologies ou des indications, mise sous surveillance ou retrait, sont diffusés auprès des médecins sous forme d'une note d'information, également disponible en ligne sur le site de l'agence du médicament, le relais de cette information vers les usagers semble peu fonctionner (37% des enquêtés par des médecins généralistes, 20% par des cardiologues). La prise de connaissance par la voie professionnelle est d'autant plus problématique qu'elle est doublée par une information grand public en cas de scandale. La voie des médias devient ainsi d'autant plus problématique aux yeux des médecins s'ils ne sont pas au courant eux-mêmes.

3. *Mediator®, santé et société : un besoin d'information des usagers ?*

L'information sur la santé s'est beaucoup développée à partir des années 1970. Dominique Marchetti constate « une expansion sans précédent à partir de la décennie 1970 de ce type

---

[448] « J'ai pris du Mediator® jusqu'à son retrait » (identification du questionnaire de l'usager : F/G2/101) ; « très tard après l'arrêt du traitement » (identification du questionnaire de l'usager : F/G2/132).

[449] « J'ai suivi l'affaire dès le début » (Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/106).

[450] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/090

[451] Pour plus de lisibilité, je choisi d'employer ici le terme d'agence du médicament plutôt que l'Afssaps (actuel ANSM).

d'informations, à la fois spécialisés (presse santé et féminine) et généralistes »[452] et précise que « la santé devient progressivement un enjeu de plus en plus visible et important, notamment parce qu'il devient l'objet d'enjeux politiques et économiques plus prégnants ». Dans les années 1980, une « transformation des définitions de l'information médicale » s'opère avec « l'émergence des affaires médicales » notamment autour du SIDA et du scandale du sang contaminé. Se développent dans ce contexte un « journalisme de santé « critique » et, plus généralement, le passage à une information de plus en plus grand public ».

Plus récemment on constate dans la presse – aussi bien spécialiste que généraliste – une augmentation des alertes concernant les risques associés aux médicaments. Cette multiplication des alertes s'inscrit dans le sillage du scandale du Mediator® tel que la Diane 35®[453], la Dépakine®[454] ou encore le Levotyrox®[455].

Malgré cette évolution nos résultats indiquent que la disponibilité d'informations dans le cas de l'usager ne signifie pas nécessairement qu'elle est perçue et appropriée de manière adéquate. Toutefois, il paraît clairement que la constitution du scandale dans l'espace médiatique est un vecteur puissant d'information. Il convient ainsi de revenir ici brièvement sur la mise sur agenda médiatique de la question du Mediator®.

B. De l'alerte à la constitution du scandale : une chronologie invisible du retrait pour les usagers

En retraçant la mise en public de l'information autour du retrait du Mediator®, on constate qu'il y a plusieurs phases qui ont permis d'aboutir à la constitution du scandale. S'interroger sur la production des discours en situation de crise sanitaire nécessite de porter notre attention sur les acteurs, producteurs et récepteurs de ces discours. Dans le cas de ce scandale sanitaire, des

---

[452] Dominique MARCHETTI, *Quand la santé devient médiatique : les logiques de production de l'information dans la presse*, Saint-Martin-d'Hères, PUG, 2010, p. 16.

[453] *Diane 35 : le nouveau Mediator - Le Point*, https://www.lepoint.fr/sante/diane-35-le-nouveau-mediator-29-01-2013-1621386_40.php, consulté le 31 octobre 2018.

[454] *Scandale sanitaire: Dépakine, le nouveau Médiator? | FranceSoir*, http://www.francesoir.fr/societe-sante/scandale-sanitaire-depakine-le-nouveau-mediator, consulté le 31 octobre 2018.

[455] *Levothyrox, le scandale du Médiator n'aurait-il servi à rien ?*, https://www.liberation.fr/debats/2018/04/30/levothyrox-le-scandale-du-mediator-n-aurait-il-servi-a-rien_1646858, consulté le 31 octobre 2018.

discours sont produits par les politiques, des membres du corps médical, l'industriel, ou par les usagers et sont relayés vers le grand public par les médias, aussi bien la presse quotidienne (papier et en ligne) que via les médias télévisuels.

Il s'agit ici d'étudier le processus de médiatisation du scandale du Mediator® en analysant la production de ces discours pour mettre en évidence les grandes étapes de la constitution du scandale et de son traitement médiatique.

1. *Notifications ignorées et invisibles : comment on arrive à retirer un médicament du marché ?*

Les premières inquiétudes concernant le Mediator® sont formulés lors d'une réunion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPS) le 18, mais 1995. Suite à cette réunion, le CTPV confie une « enquête officieuse » au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon « sur l'ensemble des effets indésirables du Mediator® à la suite d'interrogations sur les potentialités anorexigènes du Mediator® et de la possibilité de l'utiliser dans des préparations magistrales à la place des anorexigènes interdits »[456]. Le CRPV de Besançon précise dans les premiers résultats de l'enquête « que le benfluorex possède une structure voisine de celle des anorexigènes »[457] et établit en avril 1998 que :

> « La métabolisation du benfluorex dans l'organisme entraîne la formation de norfenfluramine, elle-même impliquée dans l'apparition d'HTAP [hypertension artérielle pulmonaire] graves »[458].

La même année, le CTPV évoque les craintes émises par l'Italie lors d'une réunion de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (EMA) car :

> « L'Italie a posé le problème du benfluorex en raison de l'analogie structurale avec la fenfluramine et craint la survenue de valvulopathies associées à l'utilisation de ce médicament »[459].

---

[456] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 61.

[457] *Ibid.*, p. 62.

[458] *Ibid.*

[459] *Ibid.*

Le rapport de l'IGAS explique que « le professeur Garattini attire l'attention de l'EMEA [European Medical Evaluation Agency] sur le benfluorex et pose la question de savoir si le benfluorex doit être considéré comme une fenfluramine »[460].

En 1999, Georges Chiche, cardiologue, signale au CRPV de Marseille un cas de valvulopathie aortique ainsi qu'un cas d'HTAP dont le Mediator® semble être à l'origine, les patients concernés n'ayant pas consommé d'autres anorexigènes ou amphétamines précédemment[461]. Un second cas de valvulopathie est signalé au CRPV de Toulouse en avril 2002[462].

La revue espagnole *Revista Espanola de Cardiologia* publie la première étude faisant état d'un cas de valvulopathie consécutif à la prise de Mediator®. L'article « Valvular heart disease associated with benfluorex »[463], présente le cas d'une femme de 50 ans traitée avec du benfluorex pendant un an et qui a développé une polyvalvulopathie analogue à celles observées après traitement à la fenfluramine et la dexfenfluramine[464].

Lors de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) du 29 novembre 2005, le CRPV de Besançon présente les résultats de « l'enquête officielle sur les troubles neuropsychiatriques et HTAP »[465] et conclut que le signal concernant les HTAP « ne constitue pas un signal significatif de toxicité du Mediator® ». Le rapport de l'IGAS souligne que cette enquête ne mentionne pas les différents cas de valvulopathies déjà signalés[466]. L'article

---

[460] *Ibid.*, p. 64. Pour rappel, le Professeur Garattini est par ailleurs l'un des organisateurs du symposium dans lequel le S992 a été présenté pour la première fois à la fin des années 1960. E. COSTA et S. GARATTINI, *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, *op. cit.*

[461] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 75.

[462] *Ibid.*, p. 79.

[463] Josefa RAFEL RIBERA, Roser CASAÑAS MUÑOZ, Nuria ANGUERA FERRANDO, Nuria BATALLA SAHÚN, Alberto CASTRO CELS et Ramon PUJADAS CAPMANY, « Valvular heart disease associated with benfluorex », *Revista Espanola De Cardiologia*, 2003, vol. 56, n° 2, p. 215-216.

[464] *Ibid.* « We report the first case of valvular heart disease due to benfluorex. A 50-year-old woman who had been taking the anorectic agent benfluorex intermittently for one year developed severe fibrosis and regurgitation of the mitral, aortic and tricuspid valves. Clinical, echocardiographic and histopathological findings were analogous to those reported with fenfluramine and dexfenfluramine. The similarity between the histopathological lesion documented in patients treated with the appetite suppressants fenfluramine, dexfenfluramine and benfluorex and the valvular lesions reported in valve disease associated with ergot alkaloid use and carcinoid heart disease suggest a common pathophysiological mechanism and a central role for serotonin in the development of the disease. »

[465] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 81.

[466] *Ibid.*, p. 82. : « La mission constate que l'enquête officielle lancée en 1998 porte sur l'ensemble des effets indésirables et qu'en 2004 le zoom effectué sur les effets indésirables neuropsychiatriques élargis ensuite aux HTAP va conduire à

« Valvular heart disease in a patient taking benfluorex » [467] est publié la même année et présente le cas d'une femme ayant fait usage du Mediator® entre 1997 et 2005 et qui est atteinte d'une polyvalvulopathie. Pour les auteurs, l'aspect de la valve mitrale est anormal et que les antécédents médicaux de la patiente ne révèlent rien d'autre que le benfluorex qui pourrait expliquer ces valvulopathies.

En 2009, l'article « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex »[468], les auteurs exposent 5 cas d'HTAP et un cas de valvulopathie chez des patients exposés au Mediator®. D'après les auteurs, cette série de cas ne permet pas de démontrer une relation de cause à effet entre la prise de benfluorex et la survenue d'HTAP. Ils estiment qu'il est nécessaire de mener une étude plus détaillée. Mais ils rappellent que comme la fenfluramine et la dexfenfluramine, le benfluorex est métabolisé en norfenfluramine[469]. Pour eux, cette parenté pharmacologique et les résultats cliniques sont en accord avec leur hypothèse.

Entre 1998 et 2009, trente cas de valvulopathies sont notifiés dont onze ont été recueillis par le CRPV de Brest à partir du programme de médicalisation des systèmes informatiques (PMSI) qui permet de coder les diagnostics des patients hospitalisés[470].

---

occulter les autres effets indésirables du benfluorex. Ainsi alors que le benfluorex est surveillé dès 1998 pour sa parenté avec les fenfluramines, les points suivants ne seront pas récapitulés pour la CNPV du 20 novembre 2005 : l'insuffisance (valvulopathie) aortique de 1999 ; la valvulopathie aortique d'avril 2002 ; le cas de valvulopathie associé au benfluorex de la revue espagnole de cardiologie présentée au CTPV de novembre 2003 et rappelée au CTPV de janvier 2005 ; la triple valvulopathie présentée le 11 janvier 2005 avec comme mention « responsabilité dans l'aggravation de sa cardiopathie du MEDIATOR® ?? ». »

[467] P. NOIZE, M. SAUER, P. BRUNEVAL, M. MOREAU, A. PATHAK, H. BAGHERI et J.-L. MONTASTRUC, « Valvular heart disease in a patient taking benfluorex », *op. cit.*

[468] K. BOUTET, I. FRACHON, Y. JOBIC, C. GUT-GOBERT, C. LEROYER, D. CARLHANT-KOWALSKI, O. SITBON, G. SIMONNEAU et M. HUMBERT, « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *European Respiratory Journal*, 2009, vol. 33, n° 3, p. 684-688.

[469] *Ibid.*, p. 686. : « The present study reports six cases of PAH and valvular heart disease in patients exposed to benfluorex, a derivative of fenfluramine. This small case series linking benfluorex exposure and PAH does not demonstrate any causal Relationship from benfluorex use to PAH. Well-designed studies are needed to further investigate fenfluramine cardiovascular-like effects of benfluorex use. However, pharmacology background and clinical findings both support the hypothesis that benfluorex may play a key role in this association. Pharmacology of benfluorex and appetite suppressants reported to favour the occurrence of PAH is similar. Benfluorex, like dexfenfluramine and fenfluramine, is metabolised into active metabolite norfenfluramine ».

[470] I. FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, *op. cit.*, p. 72.

Bien que le Mediator® ait été retiré en 2003 des marchés espagnol et italien à la demande des Laboratoires Servier[471], il faut attendre novembre 2009 pour que son autorisation de mise sur le marché (AMM) soit suspendue en France, sur demande de l'Afssaps en raison d'une balance bénéfice/risque jugée défavorable entraînant son retrait des pharmacies ainsi que les deux génériques des laboratoires Qualimed et Mylan ayant obtenus leur AMM le mois précédent.

L'ensemble de ces faits ne sont connus ni des médecins praticiens ni des usagers du benfluorex au moment du retrait. Leur chronologie est reconstituée dans le cadre de la mission d'enquête de l'IGAS à la suite de la mise en accusation publique de l'Afssaps pour sa non-intervention jusqu'au retrait du benfluorex en France.

2. *Le temps caché de la production scienctifique : support de l'alerte et du retrait du Mediator®*

Une chronologie des événements ayant permis le retrait du benfluorex du marché français, montre que le support de l'alerte qui mène au retrait se matérialise dans la production d'articles scientifiques faisant état des effets secondaires observés chez des patients ayant consommé le médicament.[472].

Si les premières publications indiquant un lien entre les fenfluramines (associées à la phentermine) paraissent aux États-Unis en 1997[473], la première publication concernant le lien entre le Mediator® et des atteintes des valves du cœur paraît en 2003 dans une revue de cardiologie espagnole que nous avons évoquée[474].

Bien qu'il y ait eu des publications après l'observation de valvulopathies consécutives à la prise de Mediator, l'alerte ayant mené au retrait de la molécule du marché français est lancée

---

[471] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 72.

[472] Il s'agit principalement d'atteinte des valves du cœur spécifiques aux anorexigènes décrit à la fin des années 1990 lorsque ces lésions ont été observé chez des patients ayant consommé des fenfluramines, molécules proches du benfluorex (H. M. CONNOLLY, J. L. CRARY, M. D. MCGOON, D. D. HENSRUD, B. S. EDWARDS, W. D. EDWARDS et H. V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *op. cit.*).

[473] *Ibid.*

[474] J. RAFEL RIBERA, R. CASAÑAS MUÑOZ, N. ANGUERA FERRANDO, N. BATALLA SAHÚN, A. CASTRO CELS et R. PUJADAS CAPMANY, « Valvular heart disease associated with benfluorex », *op. cit.*

par des médecins du CHU de Brest, sous l'impulsion d'Irène Frachon identifiée comme « lanceur d'alerte » concernant la toxicité du benfluorex. Selon Francis Chateauraynaud :

> « La notion de lanceur d'alerte désigne toute entité, personne, groupe, institution, qui assume [la] fonction d'alerte et qui cherche à faire reconnaître, souvent contre l'avis dominant, l'importance d'un danger ou d'un risque »[475].

Irène Frachon a été sensibilisée à la toxicité des fenfluramines, autre dérivé amphétaminique aux propriétés anorexigènes, lors de sa formation[476]. Elle dispose d'éléments lui permettant de faire le lien entre le médicament et la toxicité. De plus, il y a « naissance de l'alerte sur fond de veille, de surveillance ou d'attention, et suppose l'activation d'une mémoire »[477]. Pour Irène Frachon, cette « mémoire » est le souvenir de cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous Isoméride® (dexfenfluramine) dans les années 1990, lorsqu'elle était interne dans un centre spécialisé dans le traitement de cette maladie rare et grave qu'est l'HTAP.

En février 2007, un premier cas de valvulopathie est établi à Brest, d'autres suivent et sont consignés dans un premier article scientifique[478]. Les cas sont déclarés à l'Afssaps et il faudra plusieurs tentatives pour que ces médecins soient entendus et plus de « preuves » notamment avec la réalisation d'études d'abord à partir des données du CHU de Brest sur la prévalence des atteintes valvulaires d'un type particulier chez les patients ayant consommé du Mediator® par rapport aux autres patients de l'hôpital et par la suite, Irène Frachon fait appel à un membre de la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnamts) pour pourvoir effectuer une étude sur les bases de données de celle-ci.

Le médicament est finalement retiré des pharmacies françaises en 2009. Il y a tout d'abord peu d'échos du retrait du médicament dans la presse. La dépêche AFP du 26 novembre 2009 déjà mentionnée explique les raisons du retrait selon les indications du communiqué de

---

[475] Francis CHATEAURAYNAUD, « Les lanceurs d'alerte dans l'espace politique. Réflexions sur la trajectoire d'une cause collective ». p.2

[476] Voir I. FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, *op. cit.*

[477] Francis CHATEAURAYNAUD et Didier TORNY, *Les sombres précurseurs : une sociologie pragmatique de l'alerte et du risque*, Paris, Presses de l'EHESS, 2010, p. 34.

[478] K. BOUTET, I. FRACHON, Y. JOBIC, C. GUT-GOBERT, C. LEROYER, D. CARLHANT-KOWALSKI, O. SITBON, G. SIMONNEAU et M. HUMBERT, « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *op. cit.*

l'Afssaps et invite les patients à contacter leur médecin traitant et évoque la revue prescrire – revue médicale indépendante – qui se félicite du retrait de la molécule. L'alerte n'est quant à elle pas mentionnée dans cette dépêche. Des éléments de celle-ci sont repris dans les quotidiens régionaux. On note quelques articles autour de novembre 2009, principalement dans des quotidiens régionaux.

Le quotidien Ouest-France publie un article en décembre 2009 qui évoque pour la première fois l'équipe brestoise qui a permis ce retrait. En introduction on peut lire :

> « Depuis douze ans, la toxicité du Médiator, remède contre le diabète, était suspectée. C'est désormais prouvé, grâce à la mobilisation de praticiens hospitaliers brestois durant deux ans »[479].

Ce qui est mis en avant dans cet article c'est notamment la coopération entre ces médecins dans le travail mené pour alerter l'Afssaps (Figure 4.4).

[479] Laurence GUILMO, *Un médicament retiré grâce à des médecins brestois - Brest.maville.com*, https://brest.maville.com/actu/actudet_-Un-medicament-retire-grace-a-des-medecins-brestois-_loc-1176847_actu.Htm, consulté le 29 octobre 2018.

ACTUALITÉ | Brest

ouest france

Jeudi 03 décembre 2009

+1 0

Donnez votre avis

Un médicament retiré grâce à des médecins brestois

C'est grâce à la mobilisation de plusieurs services du CHU que la toxicité du Médiator a été prouvée.

Depuis douze ans, la toxicité du Médiator, remède contre le diabète, était suspectée. C'est désormais prouvé, grâce à la mobilisation de praticiens hospitaliers brestois durant deux ans.

Figure 4.4. Illustration d'un article de Ouest France daté du jeudi 03 décembre 2009.

Outre les publications scientifiques et la mention de ce travail dans un quotidien régional, le retrait du Mediator® reste peu perçu dans un premier temps et de ce fait quasiment invisible pour les usagers du médicament. Ce n'est qu'à la suite de la publication du livre d'Irène Frachon *Mediator® 150mg : Combien de morts ?* en juin 2010 que les grands quotidiens évoquent le retrait du Mediator®[480]. Entre enquête policière et roman autobiographique, cet ouvrage explique de façon simplifiée les mécanismes qui ont permis le retrait du médicament. Les termes scientifiques et médicaux sont expliqués, simplifiés. Comme le souligne l'auteure, son but est d'informer les victimes, car celles-ci ne l'ont pas été par l'Afssaps.

[480] I. FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?, op. cit.*

Dans son ouvrage Irène Frachon retrace l'enquête qu'elle a menée pour mettre en évidence les effets indésirables du médicament, et qui a abouti à son retrait dans le but de « permettre à chacun de comprendre comment sont prises certaines décisions de santé publique en France »[481] comme elle l'indique en quatrième de couverture. Le retrait du médicament ayant été très discret, il a été peu évoqué par la presse, elle décide de publier ce livre, car elle a « réalisé que ce retrait se faisait sans aucune information vers les victimes potentielles de ce médicament »[482].

On assiste alors à un glissement, les médias ne présentent plus le retrait comme un travail d'équipe, mais comme une « lutte », « une bataille », d'Irène Frachon, qui est présentée « seule contre le Mediator ». Elle devient le visage et le nom associé à ce retrait et à cette « lutte » pour le retrait du médicament.

Comment un médecin anonyme a fait interdire un médicament dangereux

SANTÉ. Irène Frachon, pneumologue de Brest, a lutté pendant deux ans pour faire interdire le Mediator. Un récit qui fait froid dans le dos…

C'est grâce au travail méthodique d'une femme médecin de Brest qu'un médicament dangereux a été retiré du marché, le 25 novembre dernier. Le docteur Irène Frachon publie aujourd'hui « Mediator, combien de morts ? »*, l'histoire de son combat contre cet antidiabétique, utilisé en fait pour maigrir. Vendu à 2 millions de patients depuis 1976, il a, selon elle, provoqué au moins cinq décès et des centaines d'effets indésirables cardiaques graves Le laboratoire Servier, son fabricant, a retiré son médicament du monde entier, mais conteste la dangerosité de son produit, et a engagé une procédure judiciaire pour que l'appellation « Combien de morts ? » disparaisse de la couverture du livre.

Figure 4.5.Extrait d'un article paru dans Le Parisien-Aujourd'hui en France du 3 juin 2010[483].

[481] *Ibid.*4ème de couverture.

[482] Sébastien FAURE, « La longue lutte d'Irène Frachon », *Actualités pharmaceutiques*, 2011, vol. 50, n° 504, p. 4-5.

[483] Marc PAYET, « Comment un médecin anonyme a fait interdire un médicament dangereux », *Le Parisien - Aujourd'hui en France*, 03/06/2010 p.

Selon la sociologie et l'histoire des sciences et des techniques, une affaire se constitue en scandale lorsqu'une irrégularité constatée est portée dans l'espace public et déclenche une indignation collective. Souvent décrit comme un « dévoilement » il s'agit aussi de fait d'une forme de mobilisation.

Le passage de l'affaire au scandale pour le Mediator® s'amorce lors de la publication du livre *Mediator® 150mg : Combien de morts ?* car c'est à ce moment que l'affaire entre véritablement dans l'arène médiatique nationale. Irène Frachon sort du cadre professionnel et fait ainsi délibérément appel à l'opinion publique. Le « scandale est caractérisé par trois éléments : constat d'une infraction, mise en public et indignation collective »[484], alors que l'affaire « désigne la période indéterminée entre constat et indignation ».

Après la publication de cet ouvrage en juin 2010, les médias évoquent cette affaire qui commence à se constituer en tant que scandale d'autant plus que quelques jours après la sortie du livre le sous-titre est censuré :

> « [Les] Laboratoires Servier obtiennent [...] un jugement en référé du tribunal de Grande Instance de Brest ordonnant à l'éditeur du livre d'Irène Frachon de retirer le sous-titre « Combien de morts ? » de chaque ouvrage, sous peine d'une sanction financière de 50€ par exemplaire »[485].

Ce jugement est annulé en janvier 2011. Les usagers commencent finalement à percevoir le lien entre le Mediator® et des valvulopathies considérées jusque-là comme accidentelles. Les acteurs de l'espace public reconfigurent le sujet et les questions posées.

Gérard Bapt reprend cette question censurée – à savoir « Combien de morts ? »[486]. En raison de l'importance de celle-ci, une place de plus en plus grande lui est accordée par les médias.

Ils se penchent sur la trajectoire de ce médicament, mais aussi sur le cas des victimes, dont les portraits se succèdent aussi bien dans les articles de journaux que dans des reportages télévisés[487], ce qui participe au processus d'indignation. Ainsi, la publication du livre d'Irène

---

[484] C. BONAH et N. KESSEL, « La médecine, l'opinion publique et le scandale », *op. cit.*, p. 341.

[485] C. WILT, *Mediator®*, *op. cit.*, p. 74.

[486] G. BAPT, « Mediator : Combien de morts ? », *op. cit.*

[487] A. RICHARD, *L'affaire du Mediator*, *op. cit.* ; Bernard NICOLAS et Kader BENGRIBA, *Mediator, histoire d'une dérive*, ARTE, 2011 ; *Complément d'enquête sur le Mediator*, France 2, 2011.

Frachon amorce le processus permettant de passer de l'affaire au scandale du Mediator® et la reprise des éléments dans la presse permet d'achever cette transition. Cela se renforce avec la publication du rapport de la Cnamts « Benfluorex, valvulopathie et décès »[488] que nous évoquions dans le chapitre 3.

3. Traduction médiatique d'un débat scientifique : Irène Frachon de lanceuse d'alerte à médiatrice

Irène Frachon devient dans un deuxième temps la plaque tournante et le point de passage obligé pour la circulation des informations dans différentes sphères : politique et régulatoire, scientifique et médical, médiatique et l'espace public en particulier les usagers malades devenant victimes. En effet, par son récit, Irène Frachon entreprend un travail de médiation vers les usagers-citoyens malades qui se reconnaissent ainsi comme victimes de ce médicament, l'information médicale jusqu'alors restreinte à la communauté médicale est traduite en une information accessible pour le reste de la société et en particulier aux usagers qu'elle a rencontrés lors de diverses occasions (conférences, projection-débat). Mais elle est également un vecteur d'information et de traduction vers les médias pour commenter l'actualité relative au Mediator®, autour de l'indemnisation, de la nouvelle loi, du procès et n'intervient donc pas seulement sur les aspects strictement médicaux du Mediator®. Elle devient ainsi le visage associé au retrait de ce médicament par le biais de la sollicitation des médias et l'accessibilité du discours au sujet des aspects scientifiques relatifs au Mediator®.

Lors du procès de Nanterre par exemple en mai 2013, on a pu voir qu'elle mobilise un dispositif de médiation intéressant. En effet elle utilise un jeu de construction pour symboliser les molécules du benfluorex, de la fenfluramine et de la norfenfluramine et celui-ci sert à expliquer lors de l'audience la métabolisation de la molécule dans l'organisme et la comparer à une autre molécule voisine et ainsi pouvoir présenter leurs similarités (on peut d'ailleurs retrouver une vidéo intitulée le « Mediator pour les nuls » sur le site internet de France Inter[489]).

---

[488] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, op. cit.*

[489] FRANCE INTER, *Le Mediator pour les nuls.*

Figure 4.6.Capture d'écran de la vidéo « Mediator® pour les nuls ».

D'autre part, le fait d'avoir participé à plusieurs publications scientifiques lui a permis d'acquérir une expertise dans le repérage des conséquences du Mediator®, ce qui lui confère une légitimité auprès des médias et du grand public[490].

Non seulement Irène Frachon devient l'icône du scandale du Mediator®, mais la pneumologue de Brest devient par sa simplicité, son franc-parler et son sens de la communication une véritable vedette des médias qui l'adorent et la sollicitent sans arrêt. L'adéquation entre sa personnalité et les attentes des producteurs des médias inscrivent dans la durée une collaboration fructueuse qui permet du même coup de prolonger la demi-vie médiatique du scandale qui de ce fait ne passe pas entre 2010 et 2017. La longévité de la collaboration permet – fait inhabituel – de maintenir sur agenda l'affaire pendant quasiment l'intégralité du temps de dix ans entre le retrait du Mediator® et le procès à venir à son sujet.

[490] K. BOUTET, I. FRACHON, Y. JOBIC, C. GUT-GOBERT, C. LEROYER, D. CARLHANT-KOWALSKI, O. SITBON, G. SIMONNEAU et M. HUMBERT, « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *op. cit.* ; I. FRACHON, Y. ETIENNE, Y. JOBIC, G. L. GAL, M. HUMBERT et C. LEROYER, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease », *op. cit.*

C. Face à la demande des usagers d'un « plus jamais ça » le sentiment de déjà vu : retour sur l'histoire des scandales médicamenteux et la trajectoire des dérivés amphétaminiques

1. *Effets thérapeutiques, effets secondaires, effets indésirables : une distinction artificielle pouvant avoir des conséquences sur l'usager*

Dans le cadre de la mise en public progressive des éléments de l'affaire du Mediator® les usagers et citoyens découvrent également une certaine profondeur historique des crises sanitaires médicamenteuses et des amphétamines en particulier.

Le processus de soin est aujourd'hui centré sur le médicament. D'une préparation magistrale de remèdes, réalisés à partir du Codex par un pharmacien, le médicament est devenu un produit industriel. Des méthodes d'évaluation et d'expertise ont accompagné cette industrialisation de la production des médicaments. Celles-ci sont organisées autour des agences de régulation dans l'objectif d'encadrer la commercialisation et le suivi des molécules sur le marché. Selon Christian Bonah et Jean-Paul Gaudillière :

> « On est passé d'une gestion des dangers et effets indésirables des substances thérapeutiques basées sur le renvoi des choix et décisions aux compétences et prérogatives de la profession pharmaceutique à l'organisation de véritables dispositifs de régulation qui ont des dimensions scientifiques, économiques et politiques »[491].

La qualité du médicament est jugée par les agences de régulation qui évaluent la sécurité et l'efficacité de celui-ci. Leur mission réside dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque associé à la prise d'une molécule, certains effets secondaires étant ainsi tolérés.

Le médicament étant une molécule chimique aux actions multiples :

> « La notion d'effet secondaire n'a de sens que par rapport à l'indication pour laquelle une molécule a obtenu son autorisation de mise sur le marché, indication qui est le plus souvent arbitraire et varie au gré des stratégies commerciales de la firme qui détient le brevet »[492].

---

[491] C. Bonah, J.P. Gaudillière, "Faute, accident ou risque iatrogène ? La régulation des événements indésirables du médicament à l'aune des affaires Stalinon et Distilbène", *Revue française des affaires sociales*, 2007, 123-151,p.124

[492] Mikkel BORCH-JACOBSEN, « Il n'y a pas d'effets secondaires », *in* Mikkel BORCH-JACOBSEN (dir.), *Big pharma : une industrie toute-puissante qui joue avec notre santé*, Paris, Les Arènes, 2013, p. 131-142, p. 132.

En bref, il existe toujours des effets inattendus qui sont périphériques à ceux recherchés pour soigner une pathologie. De plus, cette distinction entre l'effet thérapeutique et les effets secondaires est une différenciation artificielle et administrative. Ces effets périphériques peuvent être mis en évidence après la commercialisation, lorsque de nouvelles études sont menées, par exemple pour identifier de nouvelles propriétés thérapeutiques et transformer les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), par exemple pour le baclofène. Autorisé pour le traitement des contractures spastiques (pour les patients atteints de sclérose en plaques par exemple), ce médicament est ensuite testé pour une application hors AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance. Il obtient une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en mars 2014 avant d'être autorisé en octobre 2018.

Outre la mise en évidence de nouvelles possibilités d'applications thérapeutiques, les effets secondaires peuvent s'avérer indésirables dans le cas d'une situation thérapeutique donnée, ceci prenant place dans la rubrique « effets indésirables » des résumés des caractéristiques du produit (RCP) autrement appelé notices des médicaments mêmes pour les molécules utilisées couramment comme le paracétamol. Lorsque la « balance bénéfice/risque » est jugée défavorable, c'est-à-dire que le risque associé à la prise du médicament est supérieur au bénéfice escompté pour l'usager, le médicament est alors réévalué et peut être retiré du marché sur demande de l'agence chargée de la régulation ou du laboratoire commercialisant la molécule.

Ce type de réponse politique forte visant à revoir des appréciations d'acceptabilité initiales lorsque la réévaluation est trop différée dans le temps est perçue comme une défaillance du système et représente une constante des crises sanitaires.

En effets, l'alerte sanitaire comme celle du Mediator® n'est pas un événement isolé. Au regard de l'histoire du médicament ainsi que des analyses en résultant, le constat d'une répétition s'impose[493]. Lorsque l'intervention du régulateur tarde, celle-ci sert de révélateur à un

[493] Harry MARKS, « Making the risk visible: The science, politics, and regulation of Adverse Drug Reactions », *in* Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013, p. 97-120, p. 97. « A novel drug passes intense regulatory scrutiny. The drug's makers heavily promote it. Following widespread use, a previously unnoticed side effect is observed. Investigative journalists then trumpet the drug's fall from grace, revealing a "back story" in which the warning signs of harm were ignored or suppressed. The drug's makers defend their product and their integrity while medical reformers and social scientists

dysfonctionnement de la régulation, impliquant la responsabilité de ces agences. C'est d'ailleurs autour de crises sanitaires que se sont construits les systèmes d'évaluation du médicament, de part et d'autre de l'Atlantique. À ce titre, on peut citer le Stalinon, médicament à base d'étain pour le traitement de la furonculose ayant provoqué des décès à la suite d'encéphalites sans fièvres[494] ; la thalidomide, commercialisée comme sédatif et utilisée notamment par des femmes enceintes qui a provoqué des malformations congénitales importantes sur leur fœtus[495] ; l'antidouleur Vioxx®, prescrit principalement aux patients souffrants d'arthrose entre 1999 et 2004, et qui a été retiré sur demande de la firme Merck qui le commercialisait, car il a été constaté que les sujets sous Vioxx® subissaient des accidents cardiovasculaires[496] ; ou encore la pilule Diane 35® autorisée dans le traitement de l'acné et largement utilisée comme contraceptif oral qui augmente le risque de thrombose veineuse[497]. On peut encore citer les dérivés amphétaminiques tel que l'aminorex (Menocil®), les fenfluramines (Isoméride® et Ponderal®) ou encore le benfluorex (Mediator®) responsables de pathologies cardio-pulmonaires graves. Ces événements illustrent le potentiel iatrogène du médicament.

2. *Un retrait des fenfluramines passé inaperçu en France*

Dans le premier chapitre, nous évoquions la parenté chimique entre les fenfluramines et le benfluorex. Parenté chimique impliquant que la métabolisation de ces deux molécules induit

---

condemn corporate cupidity. Members of a bewildered public wonder about drug safety while injured patients and outraged politicians call for remedial action ».

[494] J.-P. GAUDILLIERE et C. BONAH, « Faute, accident ou risque iatrogène ? », *op. cit.*, p. 127.p.127 voir aussi Christian BONAH, « Professional, industrial, and juridical regulation of drugs : the 1953 Stalinon case and pharmaceutical reform in postwar France », *in* Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013, p. 245-269.

[495] Voir Arthur A. DAEMMRICH, « La tragédie de la Thalidomide : affaires judiciaires et réponses législatives, 1959-1971 », *in* Christian BONAH, Étienne LEPICARD et Volker ROELCKE (dir.), *La médecine expérimentale au tribunal : implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle européen*, Paris, Éditions des Archives Contemporaines, 2003, p. 291-318.

[496] Voir D. P. CARPENTER, *Reputation and power*, *op. cit.*, p. 736-744.

[497] Informations disponibles sur le site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament, et des produits de santé (ANSM) *Eléments de contexte - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0, consulté le 29 octobre 2018.

l'apparition de norfenfluramine, connue aujourd'hui comme étant à l'origine des valvulopathies médicamenteuses[498].

Aborder la question de l'alerte concernant le Mediator®, son retrait ainsi que le retentissement médiatique de celui-ci nécessite de revenir rapidement sur le processus de retrait des fenfluramines et son (absence de) retentissement médiatique. En effet, dans le chapitre 3, le constat d'une augmentation de la consommation de Mediator® à partir de la fin des années 1990, concomitant avec la restriction puis le retrait des fenfluramines, laisse suggérer que des usagers de l'Isoméride® ou du Pondéral® ont pu se voir prescrire du Mediator®[499] en dehors de ces indications[500].

Les fenfluramines ont été commercialisées par les Laboratoires Servier en deux temps. Tout d'abord la fenfluramine en tant que telle, commercialisée en France à la fin des années 1960 sous le nom de Pondéral®, mais aussi la dexfenfluramine, qui est en fait l'isomère actif de la fenfluramine, commercialisé en 1985 sous le nom d'Isoméride®.

En 1981, deux observations d'un lien entre les fenfluramines et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont publiées par des médecins écossais[501].

En France, l'Isoméride® fait l'objet d'une surveillance de pharmacovigilance dès 1987 pour divers effets indésirables. Mais l'alerte vient en 1991 du Centre Antoine Béclère, centre de référence dans l'HTAP, qui observe une « épidémie » d'HTAP, chez des patients sous anorexigènes (dont la fenfluramine)[502]. Dans un article publié deux ans plus tard, les pneumologues indiquent que leur étude rétrospective sur cinq ans montre que 20% des 73

---

[498] Steven DROOGMANS (dir.), *Drug-induced valvular heart disease*, New York, Nova Science Publishers, 2011.

[499] Ce cas de figure n'est pas présent au sein de notre enquête car les usagers du Mediator® ayant également consommé un autre dérivé d'amphétamine ont été écarté du protocole de l'étude via laquelle nous avons contacté les usagers.

[500] URCAM BOURGOGNE, *Faut-il revoir les conditions de prise en charge du Mediator ? Étude sur le respect des indications thérapeutiques.*, Dijon, Union régionale des caisses d'assurance maladie de Bourgogne, 1998.

[501] J. G. DOUGLAS, J. F. MUNRO, A. H. KITCHIN, A. L. MUIR et A. T. PROUDFOOT, « Pulmonary hypertension and fenfluramine », *British medical journal (Clinical research ed.)*, 1981, vol. 283, n° 6296, p. 881-883.

[502] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 32.

patients ont consommé des fenfluramines et que dans 67% des cas, un lien de corrélation entre la prise du médicament et le développement de la maladie existe[503].

Ces observations de 1991 amènent les Laboratoires Servier à lancer l'étude *International primary pulmonary hypertension Study* (IPPHS). Les résultats de cette étude[504] révèlent que le risque de développer une HTAP est augmenté par l'usage d'anorexigène en général, et par la fenfluramine en particulier.

L'Agence du Médicament prend connaissance des résultats préliminaires de cette étude en 1995, la conduisant à restreindre les conditions d'utilisation des anorexigènes devant être prescrits par des spécialistes en nutrition à l'hôpital.

Parmi les spécialités concernées, on distingue les « anorexigènes amphétaminiques » (amfépramone, clobenzorex, fenproporex et méfénorex) et les « anorexigènes fenfluramines » (dexfenfluramine et fenfluramine) et parmi les 46 « principes actifs interdits en préparation magistrale », on trouve notamment l'aminorex, le benfluorex, la dexfenfluramine, la fenfluramine et la phentermine. Le benfluorex est seulement interdit dans les préparations magistrales[505].

Deux ans plus tard, leur autorisation de mise sur le marché est suspendue et cette décision aboutit en 1999 à un retrait du marché de ce type de molécules.

3. Le scandale associé aux fenfluramines aux USA

La fenfluramine est commercialisée sous le nom de Pondimin® ou Ponderol® aux États-Unis en 1973[506] et la dexfenfluramine, sous le nom de Redux® en 1996[507], les Laboratoires Servier s'associant avec les laboratoires Wyeth-Ayerst et Interneuron. Les deux formes, fenfluramine et

---

[503] F. BRENOT, P. HERVE, P. PETITPRETZ, F. PARENT, P. DUROUX et G. SIMONNEAU, « Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. », *British heart journal*, 1993, vol. 70, nº 6, p. 537–541.

[504] Lucien ABENHAIM, « The international primary pulmonary hypertension study (IPPHS) », *Chest*, 1994, vol. 105, nº 2, p. 37S-41S ; L ABENHAIM, Y MORIDE, F BRENOT, S RICH, J BENICHOU, X KURZ, T HIGENBOTTAM, C OAKLEY, E WOUTERS, M AUBIER, G SIMONNEAU et B BÉGAUD, « Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group », *The New England journal of medicine*, 1996, vol. 335, nº 9, p. 609-616.

[505] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®*, *op. cit.*, p. 611 ANNEXE 1-64 : « Agence du Médicament (direction de l'évaluation - unité de pharmacovigilance) (note du 20 décembre 1996) ».

[506] A. MUNDY, *Dispensing with the Truth*, *op. cit.*, p. 39.

[507] C. TRAGOS, *Fen-Phen Litigation Against American Home Products Corporation*, *op. cit.*, p. 5.

dexfenfluramine ont rencontré un franc succès en raison de leur fort potentiel anorexigène en combinaison avec la phentermine, une autre amphétamine. Cette combinaison était connue comme le « cocktail fen-phen » où :

> « L'effet anorexigène de la fenfluramine pouvait être dupliqué et ses effets secondaires minimisés par l'usage de faibles doses de la molécule en combinaison avec la phentermine »[508].

De 1992 à 1996, le nombre annuel de prescriptions est passé de 2 000 000 à 11 000 000 de boîtes pour la phentermine et de 69 000 à 7 000 000 pour la fenfluramine[509].

En 1997, le Dr Heidi Connolly et son équipe publient le premier article évoquant un lien entre les fenfluramines et les valvulopathies[510]. Les observations effectuées à la Mayo Clinic concernent 24 patients ayant des dommages des valves cardiaques pouvant rappeler ceux observés avec certains antimigraineux.

Suites aux signaux de pharmacovigilance, l'agence du médicament américaine, la Food and drug administration (FDA) demande à la société de retirer la molécule du marché. Le médicament est retiré en 1997 et s'accompagne d'une forte médiatisation[511] ainsi que d'une action de groupe (*Class action*) contre le fabricant aux États-Unis et au Canada. Les procédures judiciaires ont été entamées dès septembre 1997 contre le producteur. L'action de groupe américaine regroupait des milliers de plaintes. Le jugement est rendu le 7 octobre 1998 et condamne le laboratoire à verser 3,5 milliards de dollars aux plaignants[512].

---

[508] *Ibid.*, p. 32. « the anorexigenic effects of fenfluramine could be duplicated and its side effects minimized by the use of smaller doses of the drug in combination with phentermine » (traduction personnelle)

[509] L. IVERSEN, *Speed, Ecstasy, Ritalin*, *op. cit.*, p. 42.

[510] H. M. CONNOLLY, J. L. CRARY, M. D. MCGOON, D. D. HENSRUD, B. S. EDWARDS, W. D. EDWARDS et H. V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *op. cit.*

[511] On retrouve des références au scandale même dans la culture populaire comme par exemple dans l'épisode 1 de la saison de la série Scrubs ou la mère d'Elliot Ried – jeune médecin – lui conseille d'essayer le régime fen-phen, ce à quoi elle lui répond « Phen-fen kill people mom ! ».

[512] *Fen-Phen Maker to Pay Billions In Settlement of Diet-Injury Cases - The New York Times*, https://www.nytimes.com/1999/10/08/business/fen-phen-maker-to-pay-billions-in-settlement-of-diet-injury-cases.html, consulté le 1 novembre 2018.

Ainsi, on constate que la trajectoire du retrait des fenfluramines est très différente de part et d'autre de l'atlantique. En effet, en France l'évocation du retrait dans les médias est très limitée au-delà de l'évocation du retrait[513] et du suivi d'une usagère ayant porté plainte[514].

II. Déplacements du scandale dans l'arène publique : de la biographie de la molécule à l'identification des responsabilités, l'enquête de l'IGAS

Dans le cas du Mediator®, nous l'avons vu, l'impact médiatique est bien plus important que dans le cas de l'Isoméride®. Ceci s'explique notamment par l'alerte lancée par Irène Frachon, ainsi que son engagement dans l'information des victimes. Ce qui accentue l'ampleur du scandale médiatique, et donc production d'information à destination des usagers-citoyens, sont les interrogations au sein de la sphère politique et régulatoire, d'abord avec l'article du député Gérard Bapt[515] déjà évoqué ainsi que le rapport demandé par l'Afssaps à la Cnamts[516].

Ce rapport est rendu public en novembre 2010 et cela correspond à un pic du nombre d'articles publiés dans la presse écrite. La Figure 4.7 montre l'évolution du nombre de publications entre novembre 2009 et décembre 2010.

[513] FRANCE 2, « Coupe faim interdits ».

[514] FRANCE 2, « Pilule amaigrissante » ; FRANCE 2, « Isoméride : confirmation de la condamnation du laboratoire Servier » ; FRANCE 2, « Procès sur l'isoméride : condamnation du laboratoire Servier ». Au total, une dizaine de personnes ont entamé des procédures judiciaires contre les Laboratoires Servier.

[515] G. BAPT, « Mediator : Combien de morts ? », *op. cit.*

[516] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.*

Figure 4.7. Nombre d'articles publiés dans la presse française de novembre 2009 à fin janvier 2011[517].

On constate deux moments de forte médiatisation du scandale du Mediator®. Le premier en novembre 2010 après que le rapport de la Cnamts soit rendu public et le second en janvier 2011, correspondant à la remise du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Il nous semble essentiel de revenir sur la rédaction de ce rapport et ses conclusions dans la mesure où il s'agit de l'accélérateur de la médiatisation, mais constitue également le point de départ d'une réflexion plus large amenant à la réforme du système de régulation du médicament, devant protéger l'usager-citoyen au-delà du cas particulier du Mediator®.

Le 29 novembre 2010, un an après la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Mediator®, Xavier Bertrand, ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé, saisit l'IGAS. Le rapport produit par l'IGAS revient en détail sur la chronologie des événements ayant permis la mise, mais surtout le maintien du Mediator® sur le marché pendant plus de trente ans[518].

[517] Le recensement de l'ensemble des articles de presse consacrés au Mediator® a été réalisé à partir d'Europresse sur la période 2009 – 2018. Nous avons choisi de ne pas présenter toute l'évolution du discours dans la presse car ce n'est pas l'objet de notre thèse.

[518] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*

L'IGAS est « le service interministériel de contrôle, d'audit et d'évaluation des politiques sociales pour éclairer la décision publique »[519]. Ce service est mis en place par le décret n°67-390 du 11 mai 1967[520], relevant directement du ministre des Affaires sociales, il regroupe les services d'inspection générale du ministère des Affaires sociales. Le décret n°90-393 du 2 mai 1990[521] porte sur le « statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales » ce décret est modifié par le décret n°2007-627 du 27 avril 2007[522] qui reste en vigueur jusqu'en août 2011[523].

Le fonctionnement de l'IGAS y est décrit et notamment les modalités d'intégration des inspecteurs au sein de l'organisme. Ainsi, « les inspecteurs de 2ème classe sont recrutés parmi les anciens élèves de l'École Nationale d'Administration à l'issue de leur scolarité »[524] et les inspecteurs de première classe sont choisis parmi les inspecteurs de deuxième classe ayant notamment effectué trois ans de service effectif. L'article 1er du décret en vigueur lors du travail de la mission sur le Mediator® indique que le corps de l'IGAS « est placé sous l'autorité directe des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé, de l'action sociale, de la famille, du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle »[525]. Ses missions sont également clairement définies :

> « Outre les missions et les attributions qui lui sont dévolues par la loi et par les textes réglementaires, l'inspection générale des affaires sociales exerce une mission générale de contrôle, d'audit, d'étude, de conseil et d'évaluation en matière administrative et sociale. Elle peut également recevoir des missions du Premier ministre. Elle peut être autorisée par un des ministres auprès desquels elle est placée à effectuer des missions à la

[519] *IGAS - Inspection générale des affaires sociales*, http://www.igas.gouv.fr/, consulté le 20 septembre 2012.

[520] « Décret n° 67-390 du 11 mai 1967 portant regroupement des services d'inspection générale du ministère des affaires sociales au sein de l'inspection générale des affaires sociales ».

[521] « Décret n°90-393 du 2 mai 1990 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales ».

[522] « Décret n° 2007-627 du 27 avril 2007 modifiant le décret n° 90-393 du 2 mai 1990 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales ».

[523] Les décrets évoques sont ceux en vigueur au moment de la production du rapport de l'IGAS, les modifications et abrogations notamment ce qui est abrogé par le « Décret n° 2011-931 du 1er août 2011 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales - Article 25 ».

[524] « Décret n° 2007-627 du 27 avril 2007 modifiant le décret n° 90-393 du 2 mai 1990 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales », *op. cit.* Article 6.

[525] *Ibid.* Article 1.

> demande d'autres autorités nationales, d'organismes publics, de collectivités territoriales ou de leurs groupements, de fondations ou d'associations, d'États étrangers, d'organisations internationales ou de l'Union européenne »[526].

La loi n°96-452 du 28 mai 1996, qui porte sur « diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire », définit les « pouvoirs » de l'IGAS. La loi indique que « l'inspection générale des affaires sociales assure une mission de contrôle et d'évaluation de la mise en œuvre des politiques publiques de la sécurité sociale et de la prévoyance sociale, de la protection sanitaire et sociale, du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle »[527].

A. Le rapport de l'IGAS : « Enquête sur le MEDIATOR »

Le 29 novembre 2010, l'IGAS est missionnée par le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé pour effectuer « une mission d'enquête et d'évaluation relative au Mediator® et à la réforme de la pharmacovigilance en France »[528]. Cette mission comporte deux phases :

- La première « s'attache à reconstituer la succession des événements et des choix qui sont allés de l'autorisation au retrait du marché du médicament »[529] ;
- La seconde « doit proposer les réformes susceptibles d'améliorer le suivi des médicaments, une fois ceux-ci autorisés, notamment par une meilleure organisation de la pharmacovigilance »[530].

Parmi les 130 inspecteurs de l'IGAS, Pierre Boissier, le chef de l'IGAS, désigne Anne-Carole Bensadon (médecin, praticien hospitalier en santé publique, docteure de l'École des Mines de Paris, inspectrice à l'IGAS depuis 2008), Étienne Marie (Haut Fonctionnaire ayant entre autres exercé des responsabilités à la direction de la sécurité sociale, inspecteur à l'IGAS depuis 2009) et Aquilino Morelle (Énarque et médecin, inspecteur à l'IGAS depuis 1992, il est intervenu sur le

---

[526] *Ibid.* Article 1.

[527] « LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire ».

[528] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 7.

[529] *Ibid.*

[530] *Ibid.*

rapport de l'IGAS concernant l'affaire du sang contaminé)[531] pour effectuer cette mission. Ce choix est justifié par l'IGAS en raison de leurs compétences dans les domaines concernés par cette enquête, car les aspects scientifiques et médicaux côtoient des éléments administratifs et réglementaires.

Durant l'enquête, qui se déroule entre le 29 novembre 2010 et le 15 janvier 2011, une centaine de personnes sont auditionnées : des « lanceurs d'alertes », des représentants d'associations de malades, des « experts » (en pharmacologie, cardiologie, pneumologie), des membres des comités régionaux de pharmacovigilance, des membres de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), des présidents de la Commission nationale de pharmacovigilance, des présidents de la Commission d'autorisation de mise sur le marché, des membres de la commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS), membres des cabinets ministériels, des membres de la Direction générale de la santé (DGS), des membres de la direction de la sécurité sociale (DSS), des membres de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), des membres de l'institut des données de santé et des personnes qui ont représenté les Laboratoires Servier – Geneviève Derumeaux (professeur de Cardiologie) et Bernard Iung[532] – dans la mesure ou les Laboratoires Servier ne pouvaient pas être auditionnés s'agissant d'une enquête administrative.

Outre ces auditions, le rapport s'appuie sur de dossiers administratifs et de publications scientifiques[533].

1. *Construction et contenu du rapport de l'IGAS*

Le rapport de l'IGAS est divisé en quatre parties. La première s'intéresse à « l'invention du benfluorex »[534], et replace celui-ci dans le contexte de sa mise au point à la fin des années 1960

---

[531] La page du site internet de l'IGAS, dédiée au rapport sur le Mediator®, expose le déroulement de l'enquête les biographie des inspecteurs missionnés sont précisés dans le rubrique « Comment l'équipe de la mission MEDIATOR® a-t-elle travaillé » sous rubrique « Comment a été composée l'équipe ? » *Enquête sur le MEDIATOR - IGAS - Inspection générale des affaires sociales*, http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162, consulté le 12 mars 2015. Les informations ont été retirées depuis.

[532] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator®, op. cit.*, p. 11-15 ANNEXE 1-1 : « Liste des personnes auditionnées ».

[533] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 7.

[534] Ibid., p. 10.

afin de comprendre de quelle manière il s'inscrit dans l'histoire des dérivés des amphétamines et permet ainsi de voir les liens qui existent entre cette molécule et d'autres ayant des effets indésirables similaires, notamment les fenfluramines. Ce point importe puisque les Laboratoires Servier dissocient le benfluorex de la classe des amphétamines et leur retrait aurait impliqué dès 1999 le benfluorex si la nature amphétaminique de la molécule était retenue. Les mécanismes d'action de la fenfluramine et du benfluorex et leur métabolisation similaire dans l'organisme, sous forme de norfenfluramine, sont présentés de manière précise dans le rapport en s'appuyant sur une partie des publications scientifiques datant des années 1960-70, les enquêteurs de l'IGAS précisent que « les trois molécules en question – norfenfluramine, fenfluramine et benfluorex – sont pharmacologiquement, méthodologiquement et chronologiquement liées »[535]. La période étudiée ici s'étend des années 1960 jusqu'à 1995. En replaçant le benfluorex au sein de sa classe thérapeutique, le rapport de l'IGAS met l'accent notamment sur l'incompréhension des membres de la commission de l'Afssaps quant au fait que la parenté chimique ne soit pas établie pendant toute la durée de commercialisation et que le médicament ne soit pas soumis de ce fait aux restrictions d'usage des amphétamines et de ses dérivés mises en place en 1995, lorsque les effets secondaires relatifs aux fenfluramines sont détectés. Le titre de cette partie est par ailleurs très explicite quant à l'interprétation que fait l'IGAS du positionnement du médicament sur le marché :

> « Dès l'origine, une stratégie de positionnement du Mediator® par les Laboratoires Servier en décalage avec la réalité pharmacologique de ce médicament »[536].

La seconde partie porte sur « l'incompréhensible tolérance de l'agence à l'égard du Mediator »[537]. La mission expose les diverses modifications de l'AMM du Mediator®. En effet, initialement en 1974 autorisé dans le traitement des « troubles métaboliques glucidolipidiques athérogènes », « troubles du métabolisme des lipides » et « troubles du métabolisme des

[535] *Ibid.*, p. 14.
[536] *Ibid.*, p. 10.
[537] *Ibid.*, p. 44.

glucides »[538], ces indications sont modifiées successivement en 1979, 1987, 1995, 2001 et 2007, au moment du retrait il est prescrit comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »[539].

Dans la troisième partie, la mission se concentre sur la pharmacovigilance et plus particulièrement sur « les graves défaillances du système de pharmacovigilance »[540]. Cette partie insiste sur les failles du système de surveillance du médicament et plus particulièrement la responsabilité de l'Afssaps et de l'organisation de la pharmacovigilance de manière générale. L'enquête confiée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon est évoquée et notamment ses conclusions concernant la parenté chimique du benfluorex avec les fenfluramines et la mission indique :

> Qu'« au total, compte tenu de la balance bénéfice/risque, la mission pense que le retrait du Mediator® aurait dû être décidé dès 1999. En outre, ce médicament était sous surveillance compte tenu de sa parenté avec les fenfluramines et il avait été démontré l'existence d'un métabolite commun : la norfenfluramine »[541].

Puis, les rapporteurs déplorent le manque de communication entre les différentes instances et « la mission ne peut que constater et regretter le cloisonnement qui existe entre les différentes administrations sanitaires »[542].

Le dernier axe porte sur « les vicissitudes de la réévaluation du Mediator »[543], dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque et du service médical rendu (SMR) qui influe sur le taux de remboursement des médicaments[544]. Les réévaluations du bénéfice/risque sont

---

[538] *Ibid.*

[539] Voir l'encadré 2.1. concernant les modifications de l'AMM dans le chapitre 2.

[540] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 57.

[541] *Ibid.*, p. 78.

[542] *Ibid.*, p. 101.

[543] *Ibid.*

[544] La base de données publique sur les médicaments mise en place en 2013 définit le Service médical rendu comme « un avis rendu par la Commission de la transparence placée auprès de la Haute autorité de santé, en vue d'obtenir son remboursement par l'Assurance maladie. Il prend en compte, d'une part, la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et, d'autre part, des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée. Le niveau de service médical rendu d'un médicament est réévalué tous les cinq ans. » *Le service médical rendu*, http://www.sante.gouv.fr/le-service-medical-rendu.html, consulté le 12 mars 2013.

effectuées par l'Afssaps notamment lorsque des effets indésirables neuropsychiques sont détectés, ceci aboutit au retrait d'une des deux indications du médicament en 2007.

2. *Les annexes du rapport*

Une des particularités du rapport de l'IGAS est l'importance des annexes ayant permis la rédaction du rapport. Celui-ci regroupe 249 documents sur plus de 3000 pages parmi lesquels on trouve principalement :

- Des documents administratifs : comptes rendus de la commission d'AMM, correspondances entre les Laboratoires Servier et les agences du médicament qui se sont succédées pendant la commercialisation du Mediator®, comptes rendus de réunions de comités de pharmacovigilance ;
- Des publications scientifiques que l'on peut différencier en plusieurs catégories : celles qui concernent les autres dérivés d'amphétamines (fenfluramines, norfenfluramine) et celles qui concernent le benfluorex[545] (datant essentiellement des débuts de la vie du benfluorex).

Ces annexes sont une source importante de documentation, qui permet notamment d'avoir accès aux documents internes des agences, inaccessibles par ailleurs en raison de la procédure pénale en cours. Cependant, il faut prendre en compte que ces éléments sont issus d'une sélection en vue d'appuyer l'argumentation des rapporteurs. De plus, en raison des attributions de l'IGAS, les documents sont surtout institutionnels et ne regroupent que très peu de documents issus des Laboratoires Servier (uniquement des correspondances avec l'agence du médicament) dans la mesure où ceux-ci n'entrent pas dans le champ de compétence de l'IGAS.

[545] Le terme « benfluorex » est utilisé ici, il regroupe par extension les également l'appellation le S992 et SE780 pour les articles bien que l'attribution de la dénomination commune internationale « benfluorex » par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ait eu lieu en 1971.

3. *Les conclusions et la réception du rapport*

Les conclusions du rapport de l'IGAS pointent en premier lieu la responsabilité des Laboratoires Servier dans le maintien sur le marché du médicament :

> « Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des Laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du Mediator® et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament antidiabétique. Pour reprendre une expression revenue à plusieurs reprises dans les témoignages recueillis par la mission, cette firme a « anesthésié » les acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a « roulés dans la farine »[546].

Ces déclarations sont vivement contestées par les Laboratoires Servier. En effet, une des principales revendications du laboratoire était de ne pas avoir été entendu par la mission de l'IGAS. Dans une vidéo mise en ligne sur la chaîne YouTube des Laboratoires Servier, Lucy Vincent directrice générale des affaires extérieures du laboratoire critique le fait de ne pas avoir été entendu par les rapporteurs :

> « Vous avez raison[547], le rapport de l'IGAS nous accable sur beaucoup de points, et en premiers lieux j'aimerai vous dire que nous contestons vivement ce rapport de l'IGAS, on n'a pas été entendu par les rapporteurs, l'Agence [Afssaps] à été entendue, beaucoup de personnes ont été entendues, mais pas Servier. Nous sommes, quand même, les premiers protagonistes dans ce rapport de l'IGAS, alors nous nous disons que si l'IGAS ne pouvait pas nous entendre, est-ce qu'ils pouvaient nous juger ? Est-ce qu'il ne valait pas mieux confier le dossier à un autre organisme qui était en mesure d'entendre tout le monde impliqué et de faire la part des choses avec tous les éléments à leur disposition. Parce que dans ce rapport il manque beaucoup, beaucoup d'éléments scientifiques. On aurait aimé

---

[546] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 121.

[547] La vidéo fait partie d'une série de 7 vidéos qui présentent Lucy Vincent répondant à une série de questions. Cela permet au laboratoire de donner son point de vue sur différents aspects évoqués dans les médias sans passer par les communiqués de presses utilisés jusqu'à ce moment-là, ce qui résulte d'une volonté de communication plus directe vers le grand public. Cependant, ses vidéos mises en lignes en 2011 sont à présent retirés de la chaîne, créée le 21 mars 2011, probablement à cet effet dans la mesure où il n'existe pas d'autres vidéos). Le nombre de vues est minime (2767 vues sur l'ensemble de la série) https://www.youtube.com/user/laboratoiresservier/videos

> apporter tous les éléments scientifiques qui manquent dans le dossier. Pour montrer la structure, l'historique, l'activité et les effets thérapeutiques du Mediator »[548].

D'autre part, Jacques Servier déclare lors de son audition au Sénat le jeudi 10 mars 2011 :

> « Le rapport de l'IGAS a suscité une grande émotion. Et l'IGAS a refusé de nous entendre ! Ses conclusions sont très violentes, alors qu'en la matière les conclusions n'appartiennent qu'à la justice »[549].

À ce type de critique, l'IGAS répond qu'elle « est compétente pour conduire ses investigations dans tous les organismes publics ou bénéficiant de fonds publics intervenants dans le secteur social » en revanche, « elle ne l'est pas pour contrôler des entreprises privées », lors de la mission d'information sur le Mediator®, les inspecteurs de l'IGAS ne n'étaient pas en mesure d'effectuer une audition des Laboratoires Servier, ils expliquent ceci lors de leur audition le 6 juin 2011 par la mission d'information du Sénat :

> « **M. Pierre Boissier, chef de l'Igas.** - Je souhaite apporter trois précisions à propos de notre travail. En ce qui concerne nos pouvoirs : la loi du 28 mai 1996 donne à l'IGAS compétence sur les organismes publics. Elle n'était donc pas habilitée à contrôler ou à auditionner les Laboratoires Servier.
> **Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**. - Vous n'aviez donc aucune possibilité de les auditionner ?
> **M. Pierre Boissier.** - Non, car il s'agit d'un organisme privé, qui ne bénéficie pas de fonds publics. En ce qui concerne nos méthodes de travail : nous interrogeons les personnes concernées, mais tous les éléments du rapport sont adossés sur des preuves et investigations écrites, annexées au rapport. Les auditions ne donnent pas lieu à des comptes rendus signés. Preuve écrite, pas de compte rendu signé : sur la base de presse écrite. Enfin, nos rapports sont élaborés en toute indépendance par les inspecteurs, sous leur responsabilité personnelle, et ne sont jamais modifiés, ni par le chef de service, ni par le ministre. »[550]

---

[548] LES LABORATOIRES SERVIER, *Mediator : le rapport de l'IGAS*, 2011.

[549] Mission commune d'information sur le Mediator® SENAT, « Comptes rendus du 10 mars 2011 ».

[550] Mission commune d'information sur le Mediator® SENAT, « Comptes rendus du 6 juin 2011 ».

B. Ce qu'entendent les usagers : la critique des institutions de l'État dans le second rapport de l'IGAS

À la fin du rapport d'enquête sur le Mediator®, les rapporteurs évoquent la seconde phase de travail qui consiste en l'élaboration d'un second rapport ciblé sur la pharmacovigilance qui :

> « s'attachera […], dans sa deuxième étape à mieux caractériser et fiabiliser notamment les outils de la pharmacovigilance, avec une attention particulière apportée aux bases de données disponibles. Malgré les très lourds constats de manquements de cette première étape, elle espère pouvoir contribuer à la mise en œuvre d'un système entièrement tourné vers les intérêts du patient et de la santé publique »[551].

Cette seconde phase de la mission confiée à l'IGAS par Xavier Bertrand consiste à produire un second rapport permettant de proposer des améliorations du système de pharmacovigilance. Dans la continuité de la première partie de la mission, ce *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*[552] est remis en juin 2011 par les mêmes membres de l'IGAS – à savoir Anne-Carole Bensadon, Aquilino Morelle et Étienne Marie – et doit « proposer les mesures susceptibles de doter la France d'un dispositif de pharmacovigilance efficace et, plus largement, d'une politique du médicament rénovée »[553]. Pour cela, la mission insiste sur la nécessité d'un « changement de méthode et de culture »[554] et sur l'importance de décloisonner l'organisation de la pharmacovigilance en faisant appel à des experts externes à l'agence du médicament, car « la capacité d'expertise en interne de l'agence ne suffit pas »[555]. La mission recommande également une refonte de l'évaluation du médicament, car selon elle il n'existe pas en France de « politique du médicament » et de « chaîne institutionnelle »[556].

La mission aboutie à 41 recommandations concernant l'organisation d'une véritable chaîne du médicament et elle « recommande une réforme d'ampleur de la pharmacovigilance ». Ce

---

[551] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 123.

[552] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament, op. cit.* La demande initiale de ce rapport est faite le 26 novembre 2010 et est confirmée le 17 février 2011.

[553] *Ibid.*, p. 3.

[554] *Ibid.*, p. 4.

[555] *Ibid.*, p. 11.

[556] *Ibid.*, p. 14.

second rapport s'inscrit dans une production de plusieurs rapports visant à une réforme profonde de la législation du médicament.

Après le retrait du Mediator®, on assiste à une sorte de mise en abyme du système de la surveillance du médicament en France et de ce fait le front du scandale s'élargit et se déplace partiellement. En effet, on assiste à une expertise de l'expertise dans le domaine du médicament à plusieurs niveaux : l'enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (l'IGAS) est suivie par le rapport du Sénat et celui de l'Assemblée nationale dans le but de proposer une réforme du système de régulation des médicaments[557].

Le rapport de l'IGAS amène au constat de la nécessité d'une réforme profonde de tout le système de la régulation et de la surveillance des médicaments en France. Le scandale d'un médicament et devenu le scandale d'un système administratif et industriel tout entier.

C. Le silence des Laboratoires Servier face aux usagers : l'impact du rapport de l'IGAS sur la stratégie communicationnelle du laboratoire

Les Laboratoires Servier sont très souvent évoqués dans les informations relatives au Mediator®, cependant, ils restent très discrets et communiquent tout d'abord très peu. Leur stratégie initiale consiste à ne pas réagir. Il faut attendre la publication du rapport de l'IGAS pour qu'il y ait des éléments qui donnent le point de vue de l'industriel sur la situation. Ils n'interviennent pas directement dans les médias, mais publient des communiqués de presse sur leur site internet. L'un d'eux s'intitule « Mediator les faits »[558], dans ce document de 10 pages, le laboratoire souhaite « apporter aux patients ainsi qu'au corps médical toutes les explications sur le Mediator » et précise que « les annonces faites dans les médias ont créé un climat de méfiance, voire de défiance, qui ne peut que nuire à la prise en charge des patients » et qu'il est « important qu'[ils puissent] être entendus dans le respect de principes essentiels tels que le contradictoire et le respect de présomption d'innocence ». Le communiqué des Laboratoires Servier développe les quatre points suivants :

[557] Il y a également les Assises du Médicament. Ça donne lieu à la loi Bertrand de décembre 2011 qui induit la mise en place d'une nouvelle agence l'ANSM

[558] LES LABORATOIRES SERVIER, « Mediator les faits ».

> « 1. Le Mediator est un médicament qui n'est pas anorexigène chez l'Homme aux doses thérapeutiques recommandées.
> 2. Nous avons toujours été transparent vis-à-vis des autorités.
> 3. À ce jour et ce malgré les chiffres annoncés, aucune étude pertinente ne permet d'estimer avec précision le nombre de patients qui seraient décédés de valvulopathies causées par le Mediator.
> 4. Nous avons toujours agi de manière responsable pendant toute la vie de ce médicament. »[559]

De plus on peut noter l'apparition dans les médias de Lucy Vincent, directrice générale des affaires extérieures et de la communication au sein des Laboratoires Servier. La publication du rapport de l'IGAS est le point d'inversion de la stratégie de communication du laboratoire. En effet, c'est à partir de ce moment que le laboratoire répond aux accusations. Dans le but de se défendre contre les conclusions du rapport de l'IGAS qui pointent en premier lieu la responsabilité des Laboratoires Servier dans le maintien sur le marché du médicament et mentionnées plus haut :

> « Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des Laboratoires Servier …elle les a « roulés dans la farine »[560].

Les Laboratoires Servier contestent de ne pas avoir été entendu par la mission de l'IGAS. Lucy Vincent critique le fait que les Laboratoires Servier n'aient pas été entendus par les rapporteurs tout comme Jacques Servier lors de son audition au Sénat.

III. « Le Mediator®, plus jamais ça ! »[561] : Conséquences administratives du retrait et réforme de la législation

Le travail des commissions parlementaires intervient dans un second temps, en même temps que le second rapport de l'IGAS. En effet, « l'affaire Mediator® », comme c'est évoqué dans ces rapports, sert de cas exemplaire permettant d'illustrer les dysfonctionnements au sein de la

---

[559] *Ibid.*, p. 1.

[560] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 121.

[561] *Le Pr Maraninchi : « Le Mediator, plus jamais ça ! »*, http://www.rtl.fr/actu/le-pr-maraninchi-le-mediator-plus-jamais-ca-7661218881, consulté le 25 janvier 2018.

chaîne du médicament. On se situe dans une étape supplémentaire, les travaux ne visent plus seulement la compréhension de ce qui s'est passé et de quelle manière cela s'est passé, mais les moyens à mettre en œuvre pour « éviter d'autres Mediator® »[562]. L'enquête administrative se double d'une réaction et d'un travail politique.

A. Le politique enquête pour les citoyens : le rapport de la mission sénatoriale

La mission commune d'information du Sénat intervient à la suite de ce qui est progressivement perçu comme une « crise de confiance du grand public à l'égard du médicament »[563]. Composée de 25 membres, elle débute le 25 janvier 2011 et s'achève par la restitution du rapport de Marie-Thérèse Hermange, « Mediator® : évaluation et contrôle des médicaments » le 28 juin 2011. Celui-ci est réalisé après 87 auditions publiques et présente 65 propositions de réforme du système de santé français, qui va de la phase précédant la mise sur le marché des médicaments à un suivi post-AMM et prend également en compte la pharmacovigilance au sens large et la formation des professionnels de santé.

Le Mediator® est pris comme « révélateur de dysfonctionnements systémiques dans la chaîne du médicament »[564]. Comme l'IGAS, le rapport du Sénat retrace également le parcours de ce médicament, de l'analyse de sa « nature pharmaco-chimique » à son retrait en passant par son autorisation de mise sur le marché et son suivi au niveau de la pharmacovigilance. Le rapport prend également en compte le service médical rendu du médicament, son remboursement et sa prescription de manière détaillée (notamment la question du mésusage qui lui est associé qui consiste en une utilisation comme coupe-faim). Puis le rapport se concentre sur le fait que cette situation est « révélatrice des dysfonctionnements du dispositif

---

[562] Communiqué du Syndicat des médecins généralistes du 19 janvier 2011 : *Le SMG : Il faut éviter « d'autres Médiator» !*, http://humanite.fr/19_01_2011-le-smg-il-faut-%C3%A9viter-%C2%AB-d%E2%80%99autres-m%C3%A9diator%C2%BB-462804, consulté le 5 mai 2014.

[563] M.-T. HERMANGE et F. AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments*, *op. cit.*, p. 7. Les auditions sont disponibles en ligne : *Sénat français - Vidéothèque*, http://videos.senat.fr/commission.medi.p1, consulté le 29 octobre 2018.

[564] M.-T. HERMANGE et F. AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments*, *op. cit.*, p. 3.

de sécurité sanitaire »[565] en mettant en perspective le système français avec le cadre juridique européen. Il est également question des « leçons de la crise actuelle »[566] qu'il faut tirer, sont évoqué à ce titre les « lanceurs d'alertes », le rôle des patients et les questions relatives à l'expertise sanitaire et les conflits d'intérêts.

La seconde partie du rapport accentue encore plus l'intérêt d'identifier des points à améliorer à partir de l'exemple du Mediator®. En effet, ce médicament est présenté comme « levier d'une réforme ambitieuse du système du médicament en France »[567], car « après l'analyse des dysfonctionnements révélés par le cas du Mediator®, et avec le recul apporté par plus d'une décennie de réflexion sur les insuffisances touchant le parcours des médicaments, la mission commune d'information s'est attachée à dessiner les contours d'une réforme adaptée répondant ainsi au diagnostic posé »[568]. Cette réforme doit s'engager à tous les niveaux de la régulation, tant sur le cadre administratif que déontologique, mais également faire en sorte de mieux informer les citoyens sur les notions de pharmacovigilance.

Au-delà de l'analyse des dysfonctionnements ayant permis que l' « affaire Mediator® » se produise, l'objectif du rapport est surtout d'établir une liste de 65 propositions permettant l'élaboration d'une nouvelle loi concernant la régulation du médicament. La mission sénatoriale formule des propositions réparties autour des axes: « un cadre déontologique renforcé », « un fonctionnement institutionnel plus efficace », « une procédure d'AMM rénovée » (autorisation, suivi post-AMM), « un suivi de pharmacovigilance proactif », « une dimension européenne mieux prise en compte », « une politique de prix et de remboursement du médicament orientée vers les besoins de santé », « une information médicale de qualité », « une formation médicale indépendante », « une plus large culture du médicament ». Le rapport ouvre un énorme chantier de réforme de la politique du médicament et entend transformer le scandale en cercle vertueux d'action politique.

Cependant, il est également le témoin de l'influence des Laboratoires Servier. Un article du journal *Le Figaro* révèle que lors d'une conversation téléphonique entre Jean-Philippe Seta,

---

[565] *Ibid.*, p. 61.
[566] *Ibid.*, p. 81.
[567] *Ibid.*, p. 97.
[568] *Ibid.*

directeur opérationnel du groupe Servier (dont ils ont obtenu des transcriptions d'écoutes téléphoniques) et Claude Griscelli, professeur de pédiatrie et de génétique, ancien directeur de l'INSERM (1996-2001) et membre du Conseil d'État jusqu'en 2006, ce dernier explique avoir modifié le rapport. L'article indique que :

> « Claude Griscelli raconte à Jean-Philippe Seta que Marie-Thérèse Hermange lui a demandé de venir au Sénat pour relire le rapport. Il s'y rend un soir de 19 heures à 21h30 et minimise au maximum les responsabilités de Servier tout en insistant le plus possible sur celles de l'Agence du médicament.
> Morceaux choisis de l'entretien téléphonique.
> Claude Griscelli: «(...) Je me suis fichu des choses nulles qui n'avaient pas d'importance, mais bien sûr j'ai regardé des phrases clé qui concernait la responsabilité de Servier (...). Et donc j'ai fait changer pas mal de choses.
> Jean-Philippe Seta: D'accord. (...) Claude Griscelli: «(...) sur ce qui te concerne toi ça a été très sobre, tant mieux ». »[569].

Cet épisode témoigne de la prise d'influence des Laboratoires Servier au niveau politique. Cette prise d'influence est amenée à être jugée lors du procès pénal.

B. Les axes de réforme proposés par l'Assemblée nationale

De même que le Sénat, l'Assemblée nationale produit un rapport d'information sur le Mediator® et la pharmacovigilance. Celui-ci est déposé par la commission des affaires sociales et présenté par le député Jean-Pierre Door. Ce rapport, rendu le 22 juin 2011 après 5 mois de travail et 80 heures d'audition, et doit permettre de :

> « comprendre, puis de réformer notre système de sécurité sanitaire pour traiter les dysfonctionnements pouvant expliquer le retard mis à retirer un médicament inutile et même nocif »[570].

---

[569] Anne JOUAN, *Mediator : comment Servier a corrigé le rapport du Sénat*, http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/09/13/16298-mediator-comment-servier-corrige-rapport-senat, consulté le 1 novembre 2018.

[570] J.-P. DOOR, *Rapport d'information*, *op. cit.*, p. 7.

La mission se compose de onze députés représentant tous les groupes politiques présents à l'Assemblée nationale et « la présente mission d'information s'est fixé pour objectifs d'établir, en prenant en compte les travaux déjà réalisés, un diagnostic des causes ayant conduit au drame du Mediator® et de formuler des propositions en vue de réformer le système de contrôle et d'évaluation du médicament », [571] car il est nécessaire de « restaurer la confiance des Français dans leur système de santé était leur objectif »[572].

Dans la même lignée que le rapport du Sénat, les travaux de la commission de l'Assemblée nationale se positionnent dans la continuité de l'enquête de l'IGAS :

> « [ils] ont renouvelé les interrogations déjà exprimées par le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales concernant l'aveuglement incompréhensible d'un certain nombre de responsables administratifs et le comportement d'un laboratoire qui continue de s'enfermer dans une attitude de déni systématique et se refuse aujourd'hui encore à assumer pleinement ses responsabilités »[573].

La mission propose également une réforme du système au travers de son rapport qui « présente d'utiles perspectives de réorganisation »[574].

D'autre part, ce rapport vise à identifier les défaillances du système. Il est d'ailleurs précisé dans le rapport que celui-ci :

> « ne s'attache [...] pas tant à retracer l'histoire du Mediator, tâche qui a été accomplie avec précision par l'Inspection générale des affaires sociales, qu'à mettre en lumière les principales défaillances du système du médicament révélées par cette affaire et à proposer les réformes propres à y remédier »[575].

Ces rapports parlementaires possèdent très clairement de nouveaux objectifs par rapport à l'enquête de l'IGAS.

---

[571] *Ibid.*, p. 9.

[572] *Ibid.*

[573] *Ibid.*, p. 8.

[574] *Ibid.*

[575] *Ibid.*, p. 9.

La première partie du rapport propose de « tirer les leçons du drame du Mediator : assurer la cohérence et la transparence du circuit du médicament »[576] pour cela le rapport insiste sur la nécessité de clarifier les responsabilités des agences, mais également sur l'importance d'une « meilleure communication entre les autorités de santés »[577] et précise que :

> « Le système du médicament a souffert, dans le cas du Mediator, d'un cloisonnement exagéré entre autorités de santé. Le moyen d'y remédier ne consiste pas, aux yeux de la mission, à fondre ces autorités au sein d'une ou plusieurs entités plus vastes ingérables, où les responsabilités seraient naturellement diluées. Il s'agit plutôt d'assurer entre elles une coordination efficace »[578].

Dans un second temps, le rapport propose de « rénover le système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments » tant sur la délivrance que sur le suivi post-AMM ou encore le contrôle des prescriptions (notamment le cas du hors AMM), car :

> « lLe Mediator n'a été correctement évalué ni lors de sa mise sur le marché, ni pendant les trente-trois ans où il a été commercialisé, ni lorsqu'il était prescrit en dehors de ses indications. Ces trois défaillances indiquent aussi les trois axes sur lesquels la réforme du circuit du médicament devra faire porter ses efforts : la rigueur au moment de l'autorisation, la réévaluation régulière par la suite et le contrôle de l'utilisation du médicament en dehors de ses indications »[579].

La troisième partie du rapport traite du renforcement de la pharmacovigilance « pour ne pas revivre l'histoire du Mediator »[580]. Il s'agit bien là d'une proposition de renforcement et non d'une réforme complète de la pharmacovigilance, car le rapporteur insiste sur les points forts du système qui :

> « Pris dans son ensemble [...] présente des atouts qu'il ne faut pas perdre de vue, et qu'une réforme du circuit du médicament se doit de préserver. Il en va ainsi de son maillage régional, de la qualité de son personnel ou encore des outils disponibles sur le plan européen »[581].

---

[576] *Ibid.*, p. 15.
[577] *Ibid.*, p. 57.
[578] *Ibid.*, p. 37.
[579] *Ibid.*, p. 49.
[580] *Ibid.*, p. 65.
[581] *Ibid.*

Par ailleurs, il est précisé que:

> « Contrairement à ce qui a pu être dit, le dispositif de pharmacovigilance n'a pas entièrement démérité, au moins à l'échelon des centres régionaux, ce qui laisse penser qu'une centralisation du dispositif, parfois suggérée, dans la croyance aux mirages de l'informatique, n'est sans doute pas la bonne approche. Mais le dispositif actuel souffre d'un indéniable manque de moyens, doublé d'une excessive complexité du système de notification spontanée, qui décourage nombre de médecins dont l'emploi du temps est déjà surchargé ou qui sont insuffisamment sensibilisés à la surveillance des effets indésirables »[582].

Enfin, la dernière partie du rapport porte sur la notion de confiance à restaurer tant au niveau des « acteurs du système de santé »[583] qu'« auprès [des] concitoyens »[584]. La formation des médecins est abordée et notamment le nécessité d'« un regard plus tourné vers la pharmacologie et plus critique [...] sur le médicament. »[585]. D'autre part, une place importante est également donnée à la nécessité d'une presse médicale diversifiée et indépendante qui a reçu une certaine visibilité avec le scandale du Mediator® dans la mesure ou la revue médicale *Prescrire* avait publié des articles sur ce médicament :

> « Il convient de garder présent à l'esprit tout d'abord qu'il existe une information strictement indépendante sur le médicament. Celle-ci émane de revues comme, par exemple, « Pratiques » [...] ou « Prescrire » [...]. Il est bon de rappeler au passage que cette dernière a été financée à l'origine par une subvention de l'État. On trouve aussi cette information critique, ce qui est moins connu, dans les « Bulletins d'Information de Pharmacologie » des centres régionaux de pharmacovigilance. Le débat nourri par cette presse est essentiel ; il a joué un rôle majeur dans l'éclatement de l'affaire du Mediator. Il est donc indispensable que ces publications indépendantes, et d'autres puissent se développer, avec le soutien des pouvoirs publics »[586].

L'Assemblée nationale établit ainsi 55 propositions qui concernent les différents points évoqués dans le rapport, c'est-à-dire sur : « le circuit du médicament », « le système

---

[582] *Ibid.*, p. 65-66.
[583] *Ibid.*, p. 85.
[584] *Ibid.*, p. 92.
[585] *Ibid.*, p. 85.
[586] *Ibid.*, p. 90.

d'autorisation de mise sur le marché des médicaments », « la pharmacovigilance » et « la restauration de la confiance des acteurs du système de santé ».

Le travail du Sénat, plus conséquent que celui de l'Assemblée nationale s'en notamment par la prise en considération d'une nécessité d'agir au niveau eurpéen, dépassant ainsi le cadre national.

Les deux rapports parlementaires mettent nettement en évidence que le choix de la restructuration sous forme d'une agence après le scandale du sang contaminé qui a conduit à la création de l'Agence du Médicament en 1993[587] a permis de séparer clairement la responsabilité politique cette fois non recherchée aux dépens d'une mise en question de l'agence. Ainsi, la chaîne des responsabilités s'arrête à l'agence et protège le politique. En même temps, l'Afssaps est clairement défaillante dans l'analyse du fonctionnement du système du médicament ce qui montre la limite de la réforme de 1993. Le message envoyé par les parlementaires est ambigu. L'extériorité des parlementaires permet une enquête distanciée et sévère, mais la proposition d'une réforme de l'institution réformée vingt ans plus tôt semble non problématisée.

Enfin, et ceci importe pour notre analyse c'est dans le cadre de l'enquête et du rapport de l'Assemblée nationale que la question des victimes est enfin brièvement abordée :

> « Devant les réticences des Laboratoires Servier à mettre en place un fonds d'indemnisation répondant aux vœux des associations de victimes [...] le Gouvernement a proposé au législateur, dans le cadre de la discussion du projet de loi de finances rectificative pour 2011, enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 11 mai 2011, la création d'un système spécifique d'indemnisation des victimes du Mediator qui paraît satisfaisant à la mission. Cette mise en place doit aussi être l'occasion de réfléchir aux nouvelles réformes qui pourraient être engagées pour mieux garantir les droits des victimes d'accidents médicamenteux »[588].

Ce qui n'était pas le cas dans les autres rapports institutionnels, du moins pas en ces termes là (le terme « victime » n'étant pas utilisé dans l'enquête de l'IGAS par exemple) ainsi que leur indemnisation (notamment via l'Oniam).

---

[587] « Décret n° 93-295 du 8 mars 1993 relatif à l'Agence du médicament créée par l'article L. 567-1 du code de la santé publique ».

[588] J.-P. DOOR, *Rapport d'information*, *op. cit.*, p. 97.

C. Les assises du médicament : une véritable arène de débat ?

Suite à la remise du rapport de l'IGAS, le ministre de la Santé, Xavier Bertrand et Nora Berra, Secrétaire d'État chargée de la Santé organisent les « Assises du Médicament »[589]. Celles-ci se déroulent entre le 17 février et le 31 mai 2011 en vue de l'établissement d'une nouvelle législation concernant le médicament.

Structurées en six groupes de travail[590], ces assises regroupent plus de 350 personnes issues de divers milieux relatifs à la santé : membres du gouvernement, de l'Afssaps, de la Haute autorité de santé (HAS), du Conseil national de l'ordre des pharmaciens, de la caisse nationale de l'assurance maladie (Cnamts), de laboratoires pharmaceutiques, de syndicats, du milieu hospitalier, de revues médicales indépendantes ou financées par l'industrie pharmaceutique, ou encore des usagers via des associations. L'objectif est de mettre en place un système avec une meilleure coopération des différents acteurs de la santé, issus de la société civile, de l'industrie ou des institutions pour « consolider le système de sécurité sanitaire et restaurer la confiance altérée des Français »[591]. On distingue quatre axes pour les propositions de réforme : « des patients responsables et bien informés », « des professionnels bien formés et mieux informés », « un système mieux sécurisé » et « une plus grande transparence dans le fonctionnement des institutions » [592] qui passe par une « clarification des missions et responsabilités de chacun – maîtrise des conditions de l'expertise »[593].

Il s'avère que l'ambition première d'une coopération est rapidement critiquée par certains acteurs. En effet, en mars 2011, peu de temps après les premières réunions, le groupe Formindep se retire des Assises. Celui-ci participait au groupe sur le développement de l'information sur les

---

[589] Les documents de contribution, les comptes-rendus des séances étaient disponibles à l'adresse suivante http://www.sante.gouv.fr/assises-du-medicament,8167.html mais ont été supprimées depuis 2014.

[590] Les six groupes sont : « faire évoluer l'autorisation de mise sur le marché », « renforcer le système de surveillance du médicament », « encadrer les prescriptions « hors AMM » », « développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé et du grand public », « optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé » et « renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux ».

[591] E. COUTY et T. LESUEUR, *Rapport de synthèse des assises du médicament*, *op. cit.*, p. 7.

[592] *Ibid.*, p. 8.

[593] *Ibid.*

produits de santé ainsi que sur la gouvernance et les missions des organismes. Ils expliquent que :

> Le Formindep « constate que les Assises du Médicament se révèlent une mascarade chargée d'étouffer dans un pseudo consensus le drame du Mediator®, pour que rien ne change et que continuent, au mépris du fonctionnement démocratique, de la santé publique et de l'intérêt général, les arrangements entre amis, dans tous les secteurs du milieu sanitaire, professionnels, usagers, autorités, et jusqu'au plus haut sommet de l'État »[594].

Les membres du Formindep soulèvent ici les difficultés à mener une réforme en profondeur, en dépit de la volonté affichée d'offrir plus de transparence envers les usagers dans la prise de décision.

La Figure 4.8 reprend de manière schématique la superposition dans le temps de la production des différents rapports visant à proposer des axes de réforme du système du médicament.

Figure 4.8. Schéma de la superposition dans le temps de la production des différents rapports proposant des axes de réforme du système de régulation du médicament.

Les conclusions de ces différents rapports sont très proches : il est nécessaire de réformer le système du médicament en profondeur : de la mise sur le marché, à la pharmacovigilance, en

[594] FORMINDEP, « Le Formindep se retire des Assises du médicament », *op. cit.*

passant par la gestion de l'expertise, car l'analyse de l'histoire du Mediator® permet de mettre en évidence les problèmes concernant ces différents aspects importants dans la vie d'un médicament. Les missions insistent sur la nécessité d'une rupture, aussi bien dans le cas du rapport de l'Assemblée nationale où il est écrit que :

> « C'est à un véritable changement de culture que le [...] rapport appelle, à une culture plus critique à chaque niveau, la prudence et le recul devant devenir le réflexe premier de tous les acteurs, et du patient lui-même, le médicament n'étant pas un produit de consommation neutre »[595].

De même que le rapport de la mission sénatoriale qui précise qu'il faut tirer « les enseignements de cette succession d'événements [elle] considère comme inévitable désormais une nouvelle « révolution sanitaire »[596].

Le rapport d'enquête de l'IGAS apparaît comme élément central de l'analyse de l'histoire du Mediator® :

> « Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales rendu public en janvier 2011 a montré à quel point, dans l'affaire du Mediator, le principe de précaution avait joué en faveur, non des patients, mais des Laboratoires Servier »[597].

Grâce à ces différents travaux, le processus d'élaboration d'une nouvelle loi sur le médicament est amorcé. Cette loi « relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé »[598] entre en vigueur le 29 décembre 2011 et est complétée le 27 avril 2012 avec la création de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) qui succède à l'Afssaps, à la tête de laquelle est nommé Dominique Maraninchi par Nicolas Sarkozy, alors Président de la République, le 1er mai 2012.

L'analyse politique est principalement centrée sur les défaillances du système de régulation du médicament, aussi bien dans l'expertise (pour l'évaluation, le contrôle et l'encadrement du

---

[595] J.-P. DOOR, *Rapport d'information*, *op. cit.*, p. 13.

[596] Pour reprendre les termes de Bernard Kouchner dans la préface de l'ouvrage de Didier TABUTEAU, *La sécurité sanitaire*, Paris, Berger-Levrault, 1994.

[597] J.-P. DOOR, *Rapport d'information*, *op. cit.*, p. 54.

[598] « LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé », *op. cit.*

médicament) que dans la pharmacovigilance, de la notification des effets indésirables à leur suivi. L'accent est également mis sur la nécessité de mieux informer les prescripteurs et les consommateurs. La question de la gestion et de la prévention des conflits d'intérêts entre l'agence chargée de la régulation et les industriels du médicament est également soulignée par l'IGAS :

> « La mission pense souhaitable que tous les agents publics ayant à connaître des questions liées aux médicaments soient tenus de déclarer de tels liens. Il doit en être en particulier ainsi pour les membres des cabinets ministériels. C'est là un point important que devra traiter la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. De manière plus globale, l'Afssaps, qui est une agence de sécurité sanitaire, se trouve à l'heure actuelle structurellement et culturellement dans une situation de conflit d'intérêts. Pas en raison de son financement qui s'apparente à une taxe parafiscale, mais par une coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent. À cet égard, la présence encore aujourd'hui d'un représentant institutionnel du LEEM (Les entreprises du médicament) dans les commissions, et parfois les groupes de travail, paraît inacceptable. »[599]

Le même type de propos est retrouvé dans le rapport de l'Assemblée nationale qui dit :

> «[qu'] il est absolument nécessaire, pour que l'expertise en matière de sécurité sanitaire ne soit pas entachée de soupçon, de réglementer de façon précise les conflits d'intérêts et d'assurer le respect de ces règles »[600].

Si les pistes de réforme proposées sont multiples, ce qui a le plus retenu l'attention est la gestion des conflits d'intérêts, orientant la prise de décision. Le scandale du Mediator® est interprété uniquement sous cet angle-là. Notre travail s'attache à déplacer le curseur d'interprétation, sans contester ou nier ces conclusions, mais nous cherchons à explorer les zones laissées de côté. Si les conflits d'intérêts interviennent à différents niveaux dans le parcours du Mediator® (au niveau de l'agence, des prescripteurs, ou des experts chargés de

---

[599] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*, *op. cit.*, p. 122.

[600] J.-P. DOOR, *Rapport d'information*, *op. cit.*, p. 28.

l'indemnisation)[601], il s'avère que la question des usagers, potentiellement malade du Mediator® est peu étudiée et avec elle la compréhension du non-repérage des effets indésirables de la molécule.

IV. Les usagers et le système : dispositifs de repérage et de maîtrise des effets indésirables

L'actualité laisse apparaître une multiplication des défaillances de l'expertise dans le domaine sanitaire. Bien que ce phénomène soit loin d'être nouveau, la médiatisation de ce type d'événement porte ces questions dans la sphère publique. Les différents maillons de la chaîne de l'expertise sont remis en cause, de l'élaboration de la substance médicamenteuse par les laboratoires pharmaceutiques jusqu'à l'expertise et la régulation de celle-ci. Cette expertise tient un rôle central dans la vie d'un médicament. En effet, il est question de juger de l'innocuité et de la tolérance d'une substance sur la population traitée par celui-ci. Les phases d'élaboration qui s'échelonnent sur plus de dix ans sont primordiales. Après avoir isolé la molécule, il s'agit de réaliser des tests précliniques sur des animaux avant d'administrer la substance à l'être humain au cours des phases cliniques lors desquelles le médicament est successivement testé sur des volontaires sains (phase I), sur un petit nombre de patients (phase II) pour enfin être testé sur une population plus large de patients et sur une plus longue durée (phase III). Les essais thérapeutiques sont une étape incontournable du processus de mise sur le marché d'une substance médicamenteuse. Les firmes pharmaceutiques déposent un dossier conséquent dans le but d'obtenir, après avis favorable de la commission, l'AMM du produit concerné. Dans ce dossier, les laboratoires pharmaceutiques doivent fournir la preuve d'un rapport bénéfice/risque suffisamment élevé de la nouvelle molécule.

---

[601] Le projet de recherches pluridisciplinaire *MEDICI Les conflits d'intérêts dans le domaine du médicament,* démarré en octobre 2016 et porté par Boris Hauray, « vise à analyser le travail de problématisation du conflit d'intérêts dans le secteur pharmaceutique, à comprendre sa constitution en problème public et à analyser la définition de dispositifs de gestion des conflits d'intérêts comme le résultat de mobilisations, de rapports de force et de compromis. Il s'agit également de saisir les effets (ou l'absence d'effets) de ces dynamiques sur les pratiques des principaux acteurs du secteur (médecins, industriels, experts, responsables des agences sanitaires, associations de malades, etc.). » *Projet MEDICI*, http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2[CODE]=ANR-16-CE26-0007, consulté le 2 novembre 2018.

Dans certains cas ces essais se révèlent insuffisants pour identifier les effets secondaires des molécules. En effet, les principaux effets indésirables graves des dérivés amphétaminiques ont été mis en évidence après la commercialisation des médicaments lorsqu'ils sont consommés à grande échelle. Le scandale du Mediator® a permis de montrer l'investissement prépondérant de la surveillance au moment de l'introduction de nouveaux médicaments et d'une certaine faiblesse à l'étape de faire émerger des dysfonctionnements dans le processus de repérage des effets indésirables et de leur signalement. Suite au retrait du Mediator®, des enquêtes ont été réalisées dans le but d'identifier ces dysfonctionnements. Les rapports de ces enquêtes pointent notamment la responsabilité du laboratoire qui commercialisait le produit, mais également celle de l'agence chargée de la régulation, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) devenue depuis l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Cette mise en place d'une nouvelle agence est une réponse politique et propose notamment des solutions pour identifier plus rapidement la iatrogénie de certaines molécules. L'accent est fortement mis sur la gestion des conflits d'intérêts au sein de l'agence, mais également sur la redéfinition des différentes phases d'évaluation du médicament parmi lesquelles on peut citer la mise sur le marché, la prescription, la délivrance, l'autorisation temporaire d'utilisation, la prescription hors AMM ou encore la pharmacovigilance. La pharmacovigilance est décrite comme ayant « pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments »[602]. La loi précise les rôles de l'agence de régulation du médicament :

> « L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine. »[603] .

[602] « LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé », *op. cit.*

[603] *Ibid.*

Mais le système de pharmacovigilance repose sur la coopération entre les différents acteurs du médicament que sont l'industrie pharmaceutique, les membres du corps médical et les patients :

> « Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament [...] est tenu de respecter les obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et, en particulier, de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi que d'enregistrer, de déclarer et de suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament [...] dont il a connaissance et de mettre en place des études post-autorisation [...] dans les délais impartis. Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament [...] dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament [...] dont ils ont connaissance »[604].

Ainsi, l'usager-citoyen est appelé à être acteur à part entière de la pharmacovigilance. Toutefois sans prendre en compte les conditions de possibilités pour lui d'être en mesure d'identifier que l'altération de son état de santé est consécutive à la prise d'un médicament d'une part, et de la connaissance des dispositifs en place d'autre part.

En conclusion, les usagers – citoyens ont été informés par les médias du retrait du Mediator®. En effet, l'agence de régulation, l'industriel ou le professionnel de santé n'apparaissent pas comme les principaux vecteurs d'information dans la perception des usagers du Mediator®. Néanmoins, les informations retenues sont parcellaires. Seuls 37% des usagers interrogés sont à même de dater correctement le retrait du Mediator®.

Si la chronologie des événements, construite *a posteriori*, permet de mettre en évidence les alertes et le mécanisme de retrait, de fait, elle est invisible pour les usagers avant la médiatisation de rapports institutionnels, tout d'abord lors de la publication du rapport de la Cnamts, mais surtout lors de la remise du rapport de l'IGAS.

Par l'enchaînement des rapports institutionnels (le second rapport de l'IGAS, le rapport du Sénat et le rapport de l'Assemblée nationale), c'est l'État qui s'informe, parle et informe le public.

---

[604] *Ibid.*

S'amorce alors une réflexion visant à réformer la loi qui encadre le médicament ou plutôt qui vise à « renforcer » la « sécurité sanitaire » de celui-ci. Les Assises du Médicament sont annoncées comme une arène de transparence et d'intégration du citoyen dans la prise de décision, contestées dans les faits, notamment par leur déroulement en huis clos, de même que le manque d'indépendance de la prise de décision.

La gestion politique du scandale et la gestion discursive des problèmes ont pour objectif de rétablir la confiance par la mise en place d'une réforme, mais on assiste au contraire à une multiplication des notifications (Diane 35®, Dépakine® ou encore Levothyrox®) témoignant d'une insécurité grandissante vis-à-vis du médicament.

Nous avons développé ici la quatrième figure des personnes benfluorex que nous proposons de décliner dans cette thèse, s'ajoutant aux trois autres déjà présentées (Figure 4.9).

Figure 4.9. Schéma illustrant la coexistence des quatre premières figures des personnes benfluorex.

L'usager-citoyen informé du retrait est par ailleurs spectateur de cette réforme. En revanche, on constate que les éléments développés dans ce chapitre n'explorent pas la question des modalités de reconnaissance des pathologies imputables au Mediator® par les acteurs chargés de cette identification : les cardiologues et de fait le diagnostic des usagers concernés par cet effet indésirable qui en découle.

Chapitre 5 _ Le patient (malade du Mediator®) et son cardiologue

Pour les usagers du benfluorex, un possible événement indésirable commence en général par une série de difficultés et de limitations dans la vie courante et quotidienne. Un essoufflement progressif s'installe. Une fatigue croissante. Une limitation des actes courants de la vie. Ne plus pouvoir assurer des gestes professionnels ou quotidiens mène à une consultation médicale. Le plus souvent par l'intermédiaire d'un médecin généraliste les personnes s'adressent finalement à un médecin spécialiste du cœur, un cardiologue puisque la symptomatologie oriente vers le cœur.

Depuis longtemps les cardiologues trouvent et consignent une pathologie cardiaque plus ou moins grave qui dans leur langage s'appelle une maladie des valves du cœur, une valvulopathie. Si le diagnostic est connu de longue date, son étiologie n'est pas univoque bien au contraire. Les causes des valvulopathies peuvent être multiples et les médicaments comme cause de valvulopathies sont peu connus ou reconnus dans les années entre 1976 et la fin des années 1990. Ainsi, malgré l'affaire de l'Isoméride® et du « phen-fen » aux Etats-Unis, qui mènent à la mise en évidence de valvulopathies sérotoninergiques et à la publication de cas d'hypertension artérielle pulmonaire[605] (connue depuis les années 1960 comme pouvant être induite par des anorexigènes[606]) dès le début des années 1980 ou d'atteintes des valves cardiaques associées à la prise de fenfluramines en 1997[607] seules quelques notifications rares et isolées concernent les

[605] J. G. DOUGLAS, J. F. MUNRO, A. H. KITCHIN, A. L. MUIR et A. T. PROUDFOOT, « Pulmonary hypertension and fenfluramine », *op. cit.* ; F. BRENOT, P. HERVE, P. PETITPRETZ, F. PARENT, P. DUROUX et G. SIMONNEAU, « Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. », *op. cit.* ; L. ABENHAIM, Y. MORIDE, F. BRENOT, S. RICH, J. BENICHOU, X. KURZ, T. HIGENBOTTAM, C. OAKLEY, E. WOUTERS, M. AUBIER, G. SIMONNEAU et B. BÉGAUD, « Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group », *op. cit.* Voir également la thèse de N. KESSEL, *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft?*, *op. cit.*

[606] E. BYRNE-QUINN et R. F. GROVER, « Aminorex (Menocil) and amphetamine », *op. cit.* ; A J HADLER, « Studies of aminorex, a new anorexigenic agent », *The Journal of clinical pharmacology and the journal of new drugs*, 1967, vol. 7, n° 5, p. 296-302 ; H. LÜLLMANN et K.-U. SEILER, « Originally published as Volume 2, Issue 7732 », *op. cit.*

[607] H. M. CONNOLLY, J. L. CRARY, M. D. MCGOON, D. D. HENSRUD, B. S. EDWARDS, W. D. EDWARDS et H. V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *op. cit.* ; L. B. CANNISTRA, S. M. DAVIS et A. G. BAUMAN, « Valvular heart disease associated with dexfenfluramine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 636.

valvulopathies et le Mediator® dans les années 1990, le groupe social des cardiologues associe de manière privilégiée les valvulopathies à une cause autre que les médicaments, à savoir les valvulopathies rhumatismales (ou valvulopathies post-rhumatisme articulaire aigu), complications tardives suites à une angine streptococcique insuffisamment traitée.

À première vue l'observateur de l'affaire du Mediator® de 2009 se trouve ainsi face à une profession ou spécialité médicale qui ne perçoit pas le lien entre un tableau clinique et échographique, la valvulopathie, et sa cause possible médicamenteuse. Le signe d'alerte efficient (il y a eu, comme le démontrera par la suite le rapport de l'IGAS, des notifications avant 2009, mais elles sont restées ignorées ou réduites au silence) viendra de l'extérieur du collectif des cardiologues. Puis, non seulement la connaissance, mais aussi une reconnaissance par la majorité des cardiologues des valvulopathies médicamenteuses ne s'impose que lentement, de manière hésitante et parfois même contre une résistance après 2009. Ce manque de détection et d'admission des valvulopathies médicamenteuses interroge les malades, les pouvoirs publics et les médecins sans pour autant qu'il donne suite à un déplacement du front du scandale ou une véritable mise sur agenda ou mise en accusation du groupe des cardiologues.

Comment, autrement que sous forme d'une énorme faille ou d'un manquement sérieux, puisse se comprendre le fait que les cardiologues dans leur large majorité n'ont pas vu la cause médicamenteuse des valvulopathies, l'effet secondaire du benfluorex et l'échelle de la catastrophe sanitaire qui se présentait sous leurs sondes échographiques et leurs yeux ?

L'enquête de l'IGAS, les commentateurs publics et l'acte d'accusation du procès à venir pointent vers l'incrimination d'une influence indue, d'une « anesthésie »[608] ou d'une corruption directe qui prend comme cadrage la prise et le conflit d'intérêts. L'enquête de l'IGAS semble établir un faisceau de faits concordants qui pointent clairement dans cette direction. Les commissions d'enquête parlementaires renforcent cette analyse. Le tribunal de grande instance de Paris sera amené à s'y prononcer. Pourtant nous souhaitons ici, sans remettre en cause cette ligne d'analyse qui nous semble à la fois largement établie et pertinente, ouvrir une autre direction de lecture et d'analyse.

[608] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*

Plus sociologique, plus épistémologique. Une piste plus encline à une analyse de la construction des savoirs scientifiques que vers la mise en accusation qui sera traitée devant la juridiction compétente. Elle est concomitante et complémentaire des conflits d'intérêts et des accusations de corruption qu'elle ne relativise en rien.

L'hypothèse s'inspire de la sociologie des sciences et en particulier des travaux de Ludwik Fleck et de leur développement par la suite. En effet, pour Fleck, « nous regardons avec nos propres yeux, mais nous voyons avec les yeux du collectif »[609]. Celui-ci considère qu'un collectif professionnel est un groupe qui partage un certain nombre de pensées, de manières de faire et de convictions profondes. Le collectif établit un espace et un contenu de pensée partagé et considéré comme vrai et qui est transmis :

> « Toute introduction d'un domaine du savoir passe par une période pendant laquelle l'enseignement purement dogmatique domine. Un intellect est préparé pour un domaine donné, il est reçu dans un monde fermé sur lui-même, il est soumis à une sorte d'initiation »[610].

Cette connaissance des cardiologues est consignée dans des manuels, confortée par les recommandations de la *Société française de cardiologie* (SFC) et transmise dans la formation des diplômes d'études spécialisés (DES) de cardiologie. Ils forment le savoir canonique et le style de pensée du groupe social et professionnel des cardiologues. Penser contre ce « style de pensée »[611] est difficile, voire presque impossible, aux membres appartenant au groupe. En analogie avec cette sociologie des sciences qui considère qu'on voit avec les yeux de la communauté, l'hypothèse à la base de ce chapitre consiste à penser que les valvulopathies médicamenteuses ne « sont pas vues » par les cardiologues puisque leur « style de pensée » ne le leur permet pas ou du moins le rend très difficile. Les valvulopathies que les cardiologues voient à l'échographie sont interprétées comme d'origine rhumatismale ou idiopathique. Le souhait de cohérence et la conviction partagée de la nature rhumatismale des valvulopathies

---

[609] Ludwik FLECK, « To Look, to See, to Know (1947) », *in* Robert COHEN et Thomas SCHNELLE (dir.), *Cognition and Fact. Materials on Ludwik Fleck*, Reidel Publishing Compagny, 1990, vol.87, p. 129-151, p. 137.(traduction personnelle).

[610] Ludwik FLECK, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, trad. fr. Nathalie JAS, Paris, Flammarion, 2008, p. 98.

[611] *Ibid.*, p. 22.

conditionnent ce que les cardiologues voient, ce qu'ils peuvent voir. C'est un point épistémologique.

Pour avancer dans cette hypothèse de manière empirique, il convient d'explorer l'espace de conviction et de connaissance du groupe professionnel auquel il revient de poser un diagnostic qui est la valvulopathie médicamenteuse. La démarche suivie ici a consisté à mener une enquête quantitative par questionnaire auprès des cardiologues de France entre 2012 et 2015.

La confusion des cardiologues est renforcée par le fait que la molécule incriminée se situe en dehors des classes thérapeutiques qu'ils mobilisent habituellement. En effet, qui dit valvulopathie médicamenteuse, dit nécessairement médicament inducteur de la pathologie. Il est donc nécessaire de questionner le rapport des cardiologues à cette molécule.

L'enquête sur les pratiques des cardiologues permet d'aborder ainsi un autre versant des mécanismes de détection des effets indésirables du Mediator® en regard de l'enquête réalisée auprès des usagers du Mediator®. Il semble essentiel dans le cadre de cette thèse, pour aborder les figures des personnes benfluorex, de s'intéresser à la/ au « patient(e) cardiaque » et de se tourner vers le médecin chargé de la/le faire entrer dans la catégorie de « malade du Mediator® ». Cette identité se crée par l'intervention du médecin, notamment sous sa plume dans un dossier, un compte-rendu d'examen ou un courrier adressé à un confrère. Et cette inscription, qui est synonyme de reconnaissance comme malade, puis plus tard de victime et donne à certains des malades atteints d'une valvulopathie une explication étiologique *ex post* de ce qui leur est arrivé. Pas un hasard, ni un accident naturel, mais un empoisonnement par un médicament. Pourtant, cette reconnaissance fut (très) tardive, et même après le dévoilement de sa cardiotoxicité et le retrait du Mediator® cette reconnaissance est restée difficile, on pourrait presque dire douloureuse. Si l'on souhaite le reprendre avec Ludwik Fleck, les cardiologues se sont accrochés à une illusion d'harmonie et ont adressé un avis de résistance à tout changement qui consisterait à admettre l'importance des valvulopathies médicamenteuses. Comment peut-on comprendre ce qui ressemble d'une certaine manière à une obstination étiologique à méconnaître et à minorer les valvulopathies médicamenteuses ? Puisque par-là, ces professionnels minoraient et méconnaissaient en même temps la souffrance et la révolte des

malades qui sachant leur empoisonnement ne pouvaient pas accéder à la reconnaissance de leur statut de victime.

À ce stade il se pose une question méthodologique difficile. Comment enquêter sur ce que font et pensent « vraiment » les cardiologues au lendemain d'un scandale sanitaire qui porte en germe le potentiel d'une remise en question majeure des médecins spécialistes concernés jusqu'à engager éventuellement leur responsabilité ? Poser de manière frontale et directe la question de la prescription du Mediator® et de l'ignorance des valvulopathies médicamenteuses ne peut qu'aller vers un déni stérile. Jamais prescrit, jamais vu. Le sujet est clos et l'enquête avortée. Nous avons décidé de prendre un détour. Nous avons construit une enquête qui interroge et s'intéresse aux cardiologues, à leur métier, à leur pratique professionnelle. Pendant les deux premiers tiers de l'enquête, il n'est question ni des valvulopathies ni du Mediator®. Nous aurions pu tout simplement ne pas exploiter cette partie, et la réduire par là à une simple amorce. Mais notre propos ne consiste pas à s'interroger seulement sur le rapport des cardiologues au Mediator®. Il s'agit d'enquêter et d'ouvrir une réflexion sur le « ne pas voir » des cardiologues au-delà d'une interprétation en termes de conflit d'intérêts ou de captation industrielle. Notre interprétation est ici que cette dernière est réelle, mais insuffisante. Sinon, comment pourrait-on comprendre l'un des résultats de notre enquête : en 2012 / 2015 les cardiologues attribuent aux valvulopathies restrictives une origine rhumatismale trois fois plus souvent qu'aux valvulopathies médicamenteuses. Et plus la formation des cardiologues est récente, plus ils/elles pensent à une cause rhumatismale.

I. Présentation et méthodologie de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie » (2012-2015)

Pour comprendre les pratiques professionnelles des cardiologues, qui ont pour tâche de diagnostiquer les valvulopathies, un questionnaire[612] a été réalisé en 2012 dans le cadre de notre

[612] Ce questionnaire est disponible en ligne à l'adresse suivante : http://www3.misha.fr/index.php?sid=37471. Le logiciel en ligne utilisé est LimeSurvey.

mémoire de master[613]. La diffusion du questionnaire a été poursuivie en 2014-2015 durant cette thèse.

A. Organisation du questionnaire

Cette enquête par questionnaire a pour but d'identifier quel rapport les cardiologues entretiennent vis-à-vis des valvulopathies médicamenteuses et de leur diagnostic. Le questionnaire regroupe 106 questions réparties en quatre groupes (Figure 5.1).

Généralités sur le praticien	La consultation	Le diagnostic	Valvulopathies médicamenteuses
· **Objectif** : Avoir des informations sur l'enquêté, sa formation et son information	· **Objectif** : Savoir comment le cardiologue travaille et quels sont ses relations avec les patients	· **Objectif** : Identifier les pathologies perçues comme les plus fréquentes et leurs connaissance des valvulopathies rhumatismales	· **Objectif** : Savoir quels sont leur connaissances des valvulopathies médicamenteuses en général et leur expérience avec le Mediator® en particulier
· 16 questions	· 15 questions	· 19 questions	· 43 questions

Figure 5.1.Synthèse de la structure du questionnaire « Étude des pratiques en cardiologie ».

La section « Généralités sur le praticien » comporte les questions relatives aux informations concernant le praticien, aussi bien dans le cadre de sa formation initiale que dans sa formation continue. La partie dédiée à « La consultation » se concentre sur l'activité du cardiologue, sa manière de travailler, les relations avec les patients et l'usage de l'échocardiographie. Les questions de la partie « Le diagnostic » permettent d'appréhender quelles sont, selon les cardiologues, les pathologies les plus fréquentes et la manière dont ils gèrent les diagnostics difficiles. Enfin les questions sur les « Valvulopathies médicamenteuses » interrogent les cardiologues sur leurs connaissances de ce type particulier de valvulopathies, et plus spécifiquement celles causées par l'Isoméride® et le Mediator®, de même que les modalités de

[613] Solène LELLINGER, « Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français » Mémoire de Master 2 Épistémologie et Médiation Scientifique, Université de Strasbourg, 2012.

prise en charge des patients traités par le Mediator® et leur perception générale concernant ce médicament et son retrait. Le questionnaire est disponible en Annexe 10 p.533.

B. La diffusion du questionnaire aux cardiologues

La diffusion du questionnaire s'est révélée complexe. Dans la mesure où il n'était pas possible de disposer de l'ensemble des adresses électroniques de l'ensemble des cardiologues, ou de faire une diffusion groupée (via l'Ordre des médecins par exemple) plusieurs voies de diffusions ont été tentées pour adresser le questionnaire à un maximum de cardiologues.

En 2012, des demandes concernant l'obtention des adresses mail des cardiologues ont été adressées au Conseil national de l'ordre des médecins, à l'ordre des médecins du Bas-Rhin, à la Société française de cardiologie (SFC), au Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux (SNCMCV), à l'Union régionale des médecins libéraux d'Alsace (URMLA). Le questionnaire a pu être diffusé uniquement par l'intermédiaire du SNCMCV et l'URMLA. Au total, 72 réponses complètes ont été recueillies. S'agissant de la liste de l'URMLA, le questionnaire a été adressé en version papier, ce qui s'est avéré assez fastidieux et coûteux (préparation des envois avec le questionnaire, une lettre d'accompagnement (Annexe 11 p.550) et une enveloppe retour affranchie pour maximiser les chances de réponses, saisie des retours manuellement en ligne). En dépit de la possibilité d'adresser directement le questionnaire à l'ensemble des cardiologues par voies postales, à partir de l'annuaire du Conseil de l'ordre des médecins, qui répertorie les adresses postales et les numéros de téléphone des médecins, cette solution n'a pas été envisagée pour la deuxième phase d'enquête. La gestion de l'enquête destinée aux usagers du Mediator®, fonctionnant sur ce modèle, a été privilégiée et ceci n'était pas envisageable pour plus de 6000 cardiologues en exercice.

Ainsi, pour la suite de ce travail, les vingt-cinq autres Unions régionales des médecins libéraux ont été contactées, une seule a indiqué qu'elle transmettra la demande et six ont refusé d'accéder à cette requête, les 18 restantes n'ont pas répondu.

Les 104 conseils départementaux de l'ordre des médecins ont également été sollicités (10 ont accepté[614], 32 ont refusés, 62 sans réponses), ainsi que les 32 associations adhérentes au Collège national des cardiologues français (une seule a indiqué avoir transmis cette demande).

En 2014, un courrier électronique a pu être envoyé sans intermédiaire aux 2075 adresses mail collectées dans l'annuaire en ligne du Collège national des cardiologues hospitaliers (CNCH). Certaines adresses étaient inactives[615] (520 mails d'erreur ont été reçus), ainsi, le mail a été reçu par 1555 cardiologues. Par ailleurs, ayant eu accès à la liste des membres de la Société française de cardiologie, après de nombreuses tentatives infructueuses[616], une nouvelle liste a pu être constituée et le questionnaire adressé à 1742 cardiologues (après avoir retiré de la liste les adresses des cardiologues présents sur celle du CNCH). Enfin le questionnaire a pu être diffusé directement à quelques cardiologues identifiés sur des sites internet et des blogs de cardiologie. Ainsi 101 réponses complètes supplémentaires ont été obtenues par ces voies de diffusion en 2015.

Au total le questionnaire a été diffusé à plus de 4000 cardiologues parmi les environ 6000 cardiologues en exercice. Parmi les 4000 cardiologues sondés en 2012 et en 2014-2015 en France nous avons obtenu 173 réponses complètes et 130 réponses partielles ce qui correspond à un taux de réponse de 7,5%. Il est évident et important à souligner dès le départ et afin de lever tout malentendu, que ces réponses ne sont pas et ne peuvent pas être représentatives de l'ensemble du groupe des cardiologiques français. Toutefois nous ne cherchons pas une représentativité qui permettrait d'établir ce que disent penser « vraiment » tous les cardiologues, mais l'enquête

[614] Les Conseils départementaux ayant accepté de diffuser le courrier électronique comportant le lien vers le questionnaire sont les suivants : Ariège, Côtes d'Armor, Eure-et-Loir, Finistère, Indre-et-Loire, Isère, Loire-Atlantique, Lozère, Meuse, Deux-Sèvres, Vendée.

[615] L'annuaire n'était pas nécessairement à jour des déménagements ou changements de service des médecins, ou encore des modifications de mise en forme des adresses mails au sein d'un hôpital.

[616] La Société Française de Cardiologie a été contacté à plusieurs reprises, soit par l'adresse de contact, soit via des membres renseignés (président, président du groupe valvulopathie, etc.), la réponse obtenue (lorsqu'il y en avait une) était sensiblement la même, il n'était pas possible pour la SFC d'accéder à ma demande. En consultant régulièrement le site, il a été constaté que les modalités à renseigner dans le formulaire d'inscription à la société avaient changées. Ainsi, en plus de l'inscription pour les professionnels de santé, le profil « étudiant en médecine » a été changé en « étudiant ». Il a donc été possible de s'inscrire avec le justificatif approprié et d'accéder ainsi à l'annuaire qui est disponible uniquement pour les membres.

cherche à décrire à partir d'un nombre significatif de réponses ce que nous pouvons dire plus précisément de leur pratique sous forme déclarative.

C. Méthode d'analyse des résultats de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie »

Pour l'analyse[617] des réponses, il est nécessaire dans certains cas de différencier les réponses obtenues en 2012 de celles obtenues 2014-2015, principalement pour les questions portant sur les valvulopathies et leurs étiologies comptes tenus de l'évolution des connaissances sur ce sujet, ou au moins la publication de plusieurs articles à ce sujet, mais également de voir s'il y a une tendance différente (par exemple sur la formation ou la perception de l'affaire). Sur les 303 réponses au total (130 partielles[618] et 173 complètes) seules les réponses complètes ont été analysées afin d'avoir l'échantillon le plus constant possible[619].

Ainsi, l'étude porte sur deux échantillons de population des cardiologues français, sollicités à deux moments différents : le premier groupe au premier semestre de l'année 2012, le second groupe, entre 2014 et 2015.

Selon les items abordés dans le questionnaire, la distinction entre les tendances des réponses obtenues entre 2012 (groupe A) et 2014-2015 (groupe B) sera parfois réalisée lorsqu'il est perçu comme pertinent d'effectuer une distinction temporelle. Le groupe A comporte 72 réponses, le groupe B en comporte 101. Par ailleurs, certaines analyses sont réalisées afin de laisser apparaître les différences de tendances de réponses des cardiologues interrogés selon leur période d'obtention du diplôme (DES de cardiologie ou équivalent).

Les résultats sont donc exprimés en pourcentage plutôt qu'en décompte des réponses dans la quasi-totalité des situations afin de faciliter la lecture, les différents échantillons n'étant pas

---

[617] Ainsi, l'analyse a été réalisée manuellement à l'aide d'un tableur en isolant les réponses des cardiologues selon le profil souhaité afin de saisir d'éventuelles différences. Pour avoir cette finesse d'analyse, une automatisation de l'analyse des résultats – bien que plus rapide – apparaissait comme trop imprécise.

[618] 12 cardiologues ont arrêté le questionnaire entre les questions 1 et 39, 41 cardiologues l'ont arrêté entre la question 40 et 62 et 16 cardiologues entre la question 63 et la fin du questionnaire.

[619] Sauf lorsque les réponses appellent à des questions conditionnelles. Dans ces cas-là, l'échantillon peut-être plus faible. Le nombre total de cardiologue total concerné par la question est indiqué en note de bas de page pour chaque résultat donné.

totalement homogènes, un décompte ne donnerait pas assez d'informations sur la tendance générale des réponses. La représentation sous forme de pourcentage n'implique donc pas une volonté d'extrapolation à l'ensemble de la population des cardiologues, mais représente un moyen de représenter les résultats des données obtenues. Le Tableau 5.1 synthétise la représentativité de l'échantillon.

Tableau 5.1. Synthèse des réponses exploitables obtenues et représentativité de l'échantillon.

Nombre de cardiologues en France	env.6000
Nombre de cardiologues contactés	env.4000
Nombre de réponses obtenues	303
Taux de réponses obtenues	7,50%
Part des cardiologues français	5,05%
Nombre de réponses exploitables	173
Taux de réponse exploitable	4,32%
Part des cardiologues français dans les réponses exploitable	2,88%

À titre de comparaison, une enquête intitulée « Impact de l'affaire du Mediator® en pratique quotidienne » publiée en 2012 par le groupe de communication BOZ[620] et mené par Yssup Research (spécialisé dans les études de marché pour l'industrie pharmaceutique) était adressée aux médecins comptabilisait 9 cardiologues seulement soit 0,15% des cardiologues français (l'ensemble de l'étude portant sur 676 médecins parmi les plus de 200000 médecins comptabilisés au 1er janvier 2012[621] soit un taux de réponse de 0,33% environ).

II. Pluralité des praticiens, pluralité des parcours des cardiologues, qui sont les enquêtés ?

Comprendre qui sont les malades du Mediator® implique un détour par les professionnels chargés de leur identification. En effet, c'est au cardiologue qu'il appartient de transcrire des symptômes et examens cliniques en diagnostic, de conclure que l'essoufflement du patient est dû à une valvulopathie, qu'il est amené à caractériser.

Nous allons tout d'abord présenter l'échantillon de cardiologues français ayant accepté de répondre à notre questionnaire. Celui-ci ayant pour objectif de comprendre d'une part quelles

[620] GROUPE BOZ, « Impact de l'affaire Médiator en pratique quotidienne. Résultats auprès de 676 praticiens. », 2012.
[621] Laurent FAUVET, *Les médecins au 1er janvier 2012*.

sont leurs pratiques et d'autre part leurs connaissances des valvulopathies médicamenteuses afin de diagnostiquer leurs patients, malades du Mediator®.

A. La formation des cardiologues de l'enquête

Si les travaux en histoire et sociologie de la santé concernant les relations médecin/patient, la pratique médicale, l'évolution étiologique d'une maladie sont nombreux, il apparaît que pour le sous-groupe des cardiologues, peu d'études ont été réalisées, sinon par des médecins[622].

La cardiologie, comme spécialité médicale, a émergé vers la fin du XIXe/début du XXe siècle, plus tardivement que d'autres spécialités comme la psychiatrie et l'obstétrique par exemple[623]. Si les historiens des savoirs cardiologiques remontent généralement à William Harvey et son étude de la circulation sanguine pour situer l'origine de la discipline, la cardiologie comme spécialité médicale, au-delà de l'étude de la physiopathologie cardiaque, se réfère à l'institutionnalisation de celle-ci sous forme de services cliniques spécialisés, de cours et de manuels et d'une société et de revues spécifiques[624]. L'institutionnalisation de la cardiologie après la Deuxième Guerre mondiale doit prendre en compte non seulement un bouleversement intellectuel, mais aussi des changements de la pratique clinique, la croissance des sciences fondamentales, les données épidémiologiques, les innovations techniques autant que le développement professionnel de cette nouvelle discipline médicale[625].

Les cardiologues ayant répondu au questionnaire ont, au sein des deux échantillons, principalement obtenu leur diplôme de spécialité dans les années 1980 à 1989, mais cela est plus marqué pour le groupe A (48,61%) que pour le groupe B (plus de 33,66%). Les cardiologues formés dans les années 1990 représentent environ 30% des réponses (30,56% pour le groupe A et 28,71% pour le groupe B). Enfin, on note une différence entre les deux sous-échantillons

---

[622] Yves BOUVRAIN, *En auscultant les coeurs: soixante ans de cardiologie à Paris*, Paris, Frison-Roche, 1996 ; Jean-Paul BOUNHOURE, *Histoire de la cardiologie: des hommes, des découvertes, des techniques*, Toulouse, Editions Privat, 2004.

[623] William F. BYNUM, Christopher LAWRENCE et Vivian NUTTON, *The emergence of modern cardiology*, Londres, Wellcome Institute for the History of Medicine, 1985.; voir C. BONAH, *Instruire, guérir, servir*, *op. cit.*, p. 109-110. ; George WEISZ, « Naissance de la spécialisation médicale dans le monde germanophone. », *Actes de la recherche en sciences sociales*, 2005, n° 156-157, p. 37-51.

[624] W. F. BYNUM, C. LAWRENCE et V. NUTTON, *The emergence of modern cardiology*, *op. cit.*, p. vii.

[625] *Ibid.*

concernant la période de formation des cardiologues, pour le groupe A il y a plus de cardiologues formés dans les années 1970 que 2000, alors que cette tendance s'inverse pour le groupe B (Figure 5.2).

Figure 5.2. Répartition des cardiologues selon la période d'obtention de leur diplôme[626].

De manière générale, on constate une répartition de l'échantillon des cardiologues interrogés sur l'ensemble des périodes plus hétérogène pour le groupe A que pour le groupe B, celui-ci étant plus homogène sur les périodes de 1980 à 2009.[627]

Ces données relatives à la période de formation des cardiologues sont centrales dans cette étude, car elle permet d'affiner l'analyse des résultats à certaines questions, permettant de dégager des différences générationnelles.

Concernant le parcours de formation des médecins, on note une nette différence entre les deux sous-échantillons. La majorité (plus de 54%) du groupe A a indiqué « CES ou DES » (correspondant respectivement au certificat d'études spécialisées et au diplôme d'études spécialisées), alors que la majorité du groupe B a indiqué la fonction de praticien hospitalier (plus de 57%) (Figure 5.3).

[626] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

[627] Ceci peut être dû au décalage dans le temps des deux voies de diffusions et des différences de la population ayant répondu en termes d'exercice libéral ou hospitalier.

Figure 5.3. Parcours de formation des cardiologues ayant répondu au questionnaire[628].

Cette différence n'est pas étonnante, elle est conditionnée par les voies de diffusions utilisées pour diffuser le questionnaire. En plus des syndicats, des associations et des groupes professionnels, durant la première phase d'envoi, les cardiologues ont été contactés via l'URMLA, qui regroupe des médecins libéraux et pour la deuxième phase, la liste du CNCH, qui regroupe des cardiologues hospitaliers. L'écart entre les deux groupes est moins marqué pour les items « chef de clinique » et « praticien hospitalo-universitaire ». Ainsi on peut considérer que cette différence témoigne moins d'un changement de formation majeur que d'une représentation de deux voix différentes, l'une composée de plus de médecins libéraux et l'autre plus hospitalière.

Les cardiologues interrogés ont été formés dans la quasi-totalité des villes ayant une faculté de médecine. Si le questionnaire prévoyait de différencier les différentes facultés formatrices, dans les retours il s'avère que de nombreux cardiologues n'ont pas précisé l'université en question, ainsi, pour les villes possédant plusieurs facultés de médecine il n'était pas possible de savoir dans laquelle ils ont été formés (en indiquant seulement « Paris » au lieu de « Paris 5 » par exemple). Les données ont été harmonisées afin de saisir les villes de formation au sens général (Figure 5.4).

[628] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A= 72, nombre pour le groupe B = 101.

Figure 5.4. Répartition des effectifs des cardiologues selon leur ville de formation[629].

Les facultés de médecine d'Angers, Dijon et Limoges ne sont pas représentées. Le plus grand nombre a été formé en région parisienne (18 cardiologues du groupe A et 28 du groupe B), ce qui n'est pas surprenant dans la mesure où cette région concentre un nombre important de facultés de médecine. La plus grande différence qui apparaît est la différence de cardiologues formés à Strasbourg dans le groupe A, qui s'explique par le fait qu'une diffusion locale (URMLA) ait été réalisée au début de notre travail. La répartition géographique des répondants indique que la

[629] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

collecte de données couvre une variété géographique significative dans la mesure où les réponses concernent globalement l'ensemble du territoire national.

On retrouve cette tendance dans la répartition géographique des cardiologues selon leur département d'exercice (Figure 5.5).

Figure 5.5. Répartition géographique des cardiologues ayant participé à l'enquête[630].

On observe que les cardiologues ayant participé à l'enquête sont un peu plus importants dans la moitié nord de la France que dans la moitié sud. Le centre de la France est peu représenté.

D'après ces données publiées par l'Ordre des médecins (Figure 5.6), on constate que peu de cardiologues sont installés au centre de la France.

[630] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 5.6. « Répartition des médecins spécialistes en cardiologie et maladies vasculaires » au premier janvier 2011[631]

En comparant les ces deux répartitions, on constate que la répartition de l'échantillon est relativement cohérente avec celle des cardiologues en exercice en France en 2011.

B. Diversité des types d'exercice des cardiologues interrogés.

Concernant le type d'exercice des cardiologues interrogés, on retrouve sensiblement les mêmes disparités que celles observées au sujet du parcours de formation des cardiologues (Figure 5.7), à savoir que le groupe A est principalement composé de cardiologues ayant une activité mixte ville/hôpital (48,61%) et de praticiens en ville (47,22%). Les cardiologues ayant uniquement une fonction hospitalière sont peu représentés (4,27% de praticiens hospitaliers et pas d'hospitalo-universitaires). Alors que le groupe B est constitué majoritairement de cardiologues hospitaliers (56,44%), et moins de praticiens avec une activité mixte (27,72%) ou

[631] CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS, *Atlas de la démographie médicale en France : situation au 1er janvier 2011.*, p. 106-107.

uniquement en ville (13,86%). Les praticiens hospitalo-universitaires sont très faiblement représentés dans l'étude (1,98% du groupe B)[632].

Figure 5.7. Répartition des cardiologues de l'enquête selon leur type d'exercice[633].

La majorité des enquêtés (63,01 %) exercent dans des villes de moins de 200 000 habitants. Le même phénomène se retrouve dans les groupes A et B.

Les cardiologues représentés dans cette étude exercent dans une variété de départements et de villes. Les différents types d'exercices sont représentés : la pratique libérale, la pratique hospitalière et les activités mixtes. On constate une hétérogénéité des profils de cardiologues représentés dans cette étude, reflétant l'hétérogénéité de la profession. Ainsi, même si cela ne permet pas d'avoir une vision du profil de l'ensemble des cardiologues français, cela met en avant une diversité : il n'existe pas un cardiologue, mais toute une variété qu'il faut prendre en compte afin de comprendre les mécanismes de reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses.

Après avoir caractérisé l'échantillon des cardiologues ayant participé à l'enquête et avoir donné une photographie de « qui parle », il convient désormais d'analyser les résultats obtenus.

[632] Cet écart s'explique de la même manière que pour le parcours de formation, à savoir par les voies de diffusion utilisé lors des différentes phases de l'enquête.

[633] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

C. Formation et information des cardiologues de l'enquête.

Selon l'hypothèse posée au début de ce chapitre, selon laquelle l'initiation et la formation des futures cardiologues est une introduction à un espace de ce qui est visible – peut être vu – à l'échographie et de ce qui peut être connu en restant dans l'espace des connaissances et des croyances admises et partagées du groupe professionnel, une première étape consiste à préciser les outils et les voies de cette initiation professionnelle, voies initiales et de formation continue. Quelles sont les sources et ressources qu'utilisent les cardiologues pour savoir ? L'analyse des revues consultées (Figure 5.8) révèle que les cardiologues interrogés déclarent majoritairement consulter « souvent » ou « très souvent » des publications scientifiques et des revues médicales des sociétés savantes. Ils déclarent également consulter « parfois » pour 47,98% d'entre eux, les revues médicales distribuées gratuitement par l'industrie pharmaceutique. Une très grande majorité indique ne jamais consulter la revue *Prescrire*[634].

Figure 5.8. Fréquence de consultation des différents types de revues médicales par les cardiologues[635].

L'enquête n'a pas cherché de manière plus spécifique des indications sur la nature précise de ces publications et des revues consultées. Cela ne permet donc pas de différencier finement

[634] Revue indépendante de l'industrie pharmaceutique qui publie depuis 1981 une revue mensuelle destinée aux professionnels de santé en ayant pour source de financement seulement les cotisations de ses abonnés, pour plus d'informations : http://www.prescrire.org.

[635] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

les revues selon leur reconnaissance dans la communauté des cardiologues et surtout, leurs liens financiers avec l'industrie pharmaceutique.

Les informations plus détaillées concernant les revues, renseignées selon les cardiologues (le nombre de cardiologues ayant indiqué cet item est indiqué entre parenthèses) sont toutefois d'intérêt pour mieux comprendre ce qu'ils/elles entendent par revues scientifiques et revues médicales. Dans les réponses on trouve des revues identifiées comme des « références » internationales par la profession (3), des revues distribuées gratuitement en français (20) ou issues de Société française de cardiologie (4) éditant également les recommandations (1). Les cardiologues déclarent consulter également des revues de médecine plus généraliste telles que le *Quotidien du médecin* par exemple (3). On retrouve également la mention de sites internet médicaux, de newsletters destinées aux professionnels de santé ou de blogs (9). Mais également des revues de « vulgarisation destinées aux patient » ou des revues grand public (4). Certains ont évoqué leurs lectures au titre de loisir (5).

D'une manière générale, on peut constater que les dispositifs de formation sont utilisés dans les mêmes proportions par les deux groupes (Figure 5.9 a et b), hormis pour l'occurrence « souvent » de la Société française de cardiologie (SFC), bien plus plébiscitée par les cardiologues interrogés du groupe B[636]. Les cardiologues du groupe A ont quant à eux plus recours à des formations proposées par des organismes professionnels de formation médicale.

[636] Ceci s'explique par la modalité de recrutement des enquêtés via l'annuaire de la SFC.

Figure 5.9.a. Fréquence de formation des cardiologues selon le type d'organisme pour le groupe A ; b. Fréquence de formation des cardiologues selon le type d'organisme pour le groupe B[637].

Les cardiologues interrogés participent en moyenne à 2,64 congrès par an, avec une médiane à 2, signifiant que 50% des cardiologues participent à deux congrès par an. On observe un minimum à 0 et un maximum à 10 congrès par an. On constate que la moyenne et la médiane sont plus élevées dans le groupe B que dans le groupe A (moyenne à 2,54 contre 2,72 et médiane à 2 contre 3).

[637] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

D. Place de l'industrie dans la formation et l'information des cardiologues interrogés

La prise en charge financière de la participation à ces congrès est très largement effectuée par l'industrie pharmaceutique. En effet, on observe (Figure 5.10) que 82,25% des cardiologues qui assistent à des congrès déclarent que 50% ou plus de leur participation est financée par l'industrie pharmaceutique (89,86% pour le groupe A et 77% pour le groupe B). La tendance la plus observée est la prise en charge totale des participations avec 64,50% (72,46% des cardiologues participants aux congrès pour le groupe A et 59% pour le groupe B). Si l'on compare le pourcentage de congrès financés par l'industrie pharmaceutique selon le type d'exercice, on observe que les cardiologues ayant une pratique en ville dans le groupe B, ont une part moins importante que pour les autres types d'exercices avec seulement 61,54% des cardiologies en ville ayant recours à un financement de la part de l'industrie pharmaceutique pour au moins 50% des congrès auxquels ils participent[638].

Parmi les 169 cardiologues ayant indiqué participer à des congrès, 18 déclarent que leur participation n'est pas prise en charge par l'industrie pharmaceutique, soit 10,65%. Cette tendance est quasiment identique dans les deux groupes (11,76% dans le groupe A et 10,17% dans le groupe B).

[638] Cette particularité peut entre-autres s'expliquer par le fait qu'ils ne représentent que 8 cardiologues sur les 13 participants à des congrès.

		Total	Groupe A	Groupe B
Pourcentage des congrès pris en charge par l'industrie pharmaceutique	0%	10,65%	8,70%	12,00%
	25%	1,78%		3,00%
	33%	5,33%	1,45%	8,00%
	50%	10,65%	10,14%	11,00%
	67%	4,73%	2,90%	6,00%
	75%	1,18%	1,45%	1,00%
	80%	0,59%	1,45%	
	86%	0,59%	1,45%	
	100%	64,50%	72,46%	59,00%

Figure 5.10. Pourcentages de prise en charge par l'industrie pharmaceutique pour les cardiologues interrogés assistant à des congrès[639].

La majorité des cardiologues interrogés déclarent intervenir lors de congrès. Ceci est légèrement plus marqué dans le groupe B (Figure 5.11).

[639] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

Figure 5.11. Interventions des cardiologues lors des congrès[640].

Les cardiologues ayant une activité mixte ou hospitalière interviennent un peu plus lors des congrès (66,67% des cardiologues ayant une activité mixte et 68,33% des praticiens hospitaliers) que les praticiens de ville dont 50% interviennent. Par ailleurs, on constate que les cardiologues formés entre 1990 et 1999 sont ceux dont le pourcentage d'intervenant lors des congrès est le plus important dépassant les 70% (63,64% des cardiologues formés dans les années 1990 interviennent dans le groupe A et 75,86% dans le groupe B).

Ainsi, ce premier pan de l'enquête établit que les cardiologues interrogés sont concernés par leur formation et leur formation continue. Celle-ci se fait ne grande partie par la voie de congrès et de revues pour lesquels les interrogés différencient très peu entre les voix indépendantes et les formations avec une influence directe de l'industrie pharmaceutique. Ce constat est vrai deux à quatre ans après le constat du scandale du benfluorex avec une tendance décroissante de concevoir qu'il puisse y exister des conflits d'intérêts. La perception des cardiologues tend à illustrer les effets significatifs d'un demi-siècle de marketing scientifique analysé par Jean-Paul Gaudillière[641]. Le groupe des cardiologues interrogés se réfère régulièrement à des publications scientifiques récentes de leur spécialité médicale et fréquente des congrès au moins annuellement. Les informations concernant la pharmacologie de leur spécialité semblent passer

[640] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

[641] J.-P. GAUDILLIERE et U. THOMS, *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century*, *op. cit.* ; J.-P. GAUDILLIERE, « From Propaganda to scientific marketing », *op. cit.*

essentiellement par le canal des sociétés et revues de leur communauté professionnelle ou par l'industrie directement. Les organes d'information indépendante comme *Prescrire* semblent relever de la pharmacologie pure pour les cardiologues qui les fréquentent peu ou pas. Ainsi il est logique que les premières mises en garde concernant le benfluorex passent inaperçues des cardiologues.

Dans le cadre de ces relations entre la formation continue des cardiologues et l'industrie pharmaceutique, nous avons individualisé une pratique spécifique qui nous semble relever d'une importance particulière : la visite médicale[642]. Le second rapport de l'IGAS affirme la nécessité de trouver des alternatives à la visite médicale pour fournir une information et une formation indépendante de l'industrie pharmaceutique[643].

Au sein de notre enquête, il apparaît (Figure 5.12) que la majorité des cardiologues interrogés déclarent recevoir entre 0 et 3 de visiteurs médicaux par semaine. Pour les cardiologues du groupe A, on note qu'il y en a plus qui reçoivent de 4 à 6 visiteurs médicaux que dans le groupe B (25% contre 11,88%). Il n'y a pas de différences significatives du nombre de visiteurs médicaux reçus en fonction du type d'exercice.

Figure 5.12.Nombre de visiteurs médicaux reçus par semaine déclaré par les cardiologues[644].

[642] Pour des informations plus spécifiques sur la visite médicale, voir la thèse de J. GREFFION, *Faire passer la pilule*, *op. cit.*

[643] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*, *op. cit.*, p. 19.

[644] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

En revanche, on observe une différence dans la fréquence des visites médicales selon la période de formation des cardiologues[645]. Ainsi, les cardiologues ayant obtenu leur diplôme entre 1990 et 1999 ont une part plus importante des visites de « 0 à 3 par semaine » (90,20% contre une tendance générale de 81,50%) alors que les cardiologues formés entre 1970 et 1979 ont une part plus élevée de visites de « 4 à 6 » par semaines (35,71% contre une tendance générale de 17,34%). Ainsi, il apparaît une différence générationnelle vis-à-vis de la visite médicale montrant une érosion de la place de la visite médicale des représentants pharmaceutiques dans la pratique médicale des cardiologues plus jeunes. Toutefois même en 2012-2015, avec une moyenne de deux visites de 15 minutes par semaine les cardiologues assistent à environ 24 heures d'exposés par an de ce type d'information[646].

La majorité des enquêtés déclare ne jamais participer à des essais cliniques en tant qu'investigateur que ce soit en collaboration directe avec l'industrie pharmaceutique ou bien un partenaire institutionnel dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Les résultats sont combinés pour les groupes A et B, car il n'y a pas de différence significative dans les tendances observées concernant les proportions de cardiologues participant à des essais cliniques en fonction de leur type de pratique. D'une manière générale, il y a plus de cardiologues du groupe B à prédominance hospitalière qui participent à des essais cliniques (13,86% pour les essais en collaboration avec l'industrie pharmaceutique et 19,80% avec des partenaires institutionnels), alors que seuls 4,17% des cardiologues du groupe A participent à des essais (Figure 5.13).

[645] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

[646] Sur la base de 47 semaines (en retirant cinq semaines de congés).

Figure 5.13. Pourcentage des fréquences de participation des cardiologues à des essais cliniques[647].

En effet, parmi ceux qui participent aux essais cliniques, souvent ou très souvent, il s'agit principalement de praticiens hospitaliers. Ainsi, 70,58% des cardiologues collaborant avec l'industrie pharmaceutique sont des cardiologues hospitaliers[648] (soit 20% des cardiologues hospitaliers) et 69,56% des cardiologues qui participent à des programmes avec des partenaires institutionnels (soit 26,67% des cardiologues hospitaliers).

Les cardiologues ayant une activité mixte[649] sont plus faiblement représentés, ils représentent 23,52% des cardiologues collaborant avec l'industrie pharmaceutique (soit 6,35% des cardiologues ayant une activité mixte) et 26,08% des cardiologues qui participent à des programmes avec des partenaires institutionnels (soit 9,52% des cardiologues ayant une activité mixte).

Les praticiens en ville[650] participent très peu à des essais cliniques, ils représentent 5,88% des cardiologues collaborant avec l'industrie pharmaceutique (soit 2,08% des cardiologues de ville) et aucun n'a déclaré participer à des programmes avec des partenaires institutionnels.

Pour finir, nous avons interrogé les cardiologues sur leur perception générale de l'industrie pharmaceutique (Figure 5.14). On note une légère différence entre les deux groupes. En 2012, une majorité de cardiologues interrogés (51,39%) considère qu'il faut en contrôler l'information

[647] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

[648] Nombre total de cardiologues hospitaliers = 60.

[649] Nombre total de cardiologues ayant une activité mixte = 63.

[650] Nombre total de praticiens en ville = 48.

alors qu'en 2015, la part la plus importante de cardiologue (42,57%) lui accorde une confiance conditionnelle. L'écart entre les deux groupes est moins marqué concernant ceux qui accordent leur confiance à l'industrie pharmaceutique (inférieur à 10%) que pour ceux qui sont plutôt critiques à son égard (31,94% pour le groupe A et 24,75% pour le groupe B).

Figure 5.14. Évaluation de la perception générale de l'industrie pharmaceutique par les cardiologues[651].

Environ deux tiers des cardiologues déclarent qu'ils ont une vision critique de l'industrie dont les informations sont à contrôler. Les sources de l'information des cardiologues étudiés plus haut laissent cependant percevoir peu de conscience et d'outils qui leur permettraient de le faire en pratique. De plus, le positionnement critique ou de contrôle tend à diminuer entre 2012 et 2015 respectivement 2 à 5 ans après le scandale du Mediator® avec le rétablissement d'environ un cardiologue sur deux qui globalement fait confiance à l'industrie pharmaceutique, même si cette confiance est conditionnelle.

[651] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

Ainsi, à travers cette étude, même si ce n'était pas son objectif principal, il est possible d'appréhender quelques données concernant les relations entre l'industrie pharmaceutique et les cardiologues. La problématique des liens d'intérêts dans le champ de la santé n'est pas nouvelle et se joue à plusieurs niveaux, de la régulation à la délivrance[652]. Les réponses des cardiologues interrogés indiquent une tendance à la restauration de la confiance envers l'industrie pharmaceutique entre les deux groupes interrogés. Ceci semble indiquer d'une part un parti prix plus favorable pour les informations industrielles parmi les cardiologues exerçant prioritairement en milieu hospitalier et d'autre part une restauration entre 2012 et 2015 des rapports avec l'industrie pharmaceutique dont témoigne en 2015 le retour d'une confiance conditionnelle et une nette diminution des avis critiques exprimés en 2012.

Il convient désormais d'aborder ce qui se passe lors de la rencontre avec le patient lors de la consultation.

III. Comment travaille le cardiologue ? Autour de la consultation et des méthodes diagnostiques.

A. La consultation vue par les cardiologues

Les innovations techniques sont au cœur de la pratique de la cardiologie, notamment celles permettant une visualisation de l'activité cardiaque depuis l'introduction du premier électrocardiographe commercial en 1908[653] aux échographes tridimensionnels en temps réel développés à partir des années 1990. Il sera question ici de revenir brièvement sur l'histoire de l'usage de l'échographie en cardiologie qui a commencé à se généraliser à partir des années 1970.

---

[652] B. HAURAY, *L'Europe du médicament*, *op. cit.* ; Boris HAURAY, « Conflit d'intérêts », *in* Emmanuel HENRY, Claude GILBERT, Jean-Noël JOUZEL et Pascal MARICHALAR (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise*, Presses de Sciences Po, 2015, p. 71-79 ; Joël MORET-BAILLY et Dominique THOUVENIN (dir.), *Les conflits d'intérêts à l'hôpital public : le débat*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2015 ; M. A. RODWIN et M. HIRSCH, *Les conflits d'intérêts en médecine quel avenir pour la santé?*, *op. cit.*

[653] John BURNETT, « The origins of the electrocardiograph as a clinical instrument. », *in* William F. BYNUM, Christopher LAWRENCE et Vivian NUTTON (dir.), *The emergence of modern cardiology*, Londres, Wellcome Institute for the History of Medicine, 1985, p. 53-76, p. 53.; J.-P. BOUNHOURE, *Histoire de la cardiologie*, *op. cit.*

Ceci d'autant plus que cette technique est au centre du diagnostic des insuffisances valvulaires/valvulopathies, pathologie dont souffrent les malades du Mediator®.

Les déclarations réunies des cardiologues concernant leur pratique indiquent que le nombre de consultations effectué par semaine est assez variable. D'une manière générale, les cardiologues interrogés effectuent en moyenne 55 consultations par semaine (la médiane se situant à 50) avec, sur l'ensemble de l'échantillon, un minimum à 2 et un maximum à 130 consultations par semaine[654].

On peut observer une différence du nombre de consultations que les cardiologues estiment effectuer chaque semaine en fonction de leur type d'exercice (Tableau 5.2). En effet, si pour les praticiens de ville et ceux ayant une activité mixte la médiane est légèrement supérieure à celle de l'échantillon total (à savoir respectivement 60 et 65 consultations par semaine contre 50 pour l'ensemble de l'échantillon), de même pour la moyenne (respectivement 68,48 et 66,48 consultations par semaine contre 54,94), on constate que pour les praticiens hospitaliers la médiane se situe à 22,5 et la moyenne à 32,43 consultations par semaine ce qui est bien inférieur à la médiane et la moyenne de l'ensemble de l'échantillon. Les cardiologues hospitaliers ont d'autres engagements que les consultations externes (formation des étudiants, activité de service hospitalier, etc.).

Tableau 5.2. Données statistiques issues de l'estimation du nombre de consultations effectuées chaque semaine par les cardiologues[655].

	Praticien en ville	Paraticien en ville et hospitalier/clinique	Praticien hospitalier/clinique (PH)	Praticien hospitalo-universitaire (MCU-PH/PU-PH)
Minimum	30	3	2	24
Maximum	130	130	120	60
Médiane	60	65	22,5	42
Moyenne	68,48	66,48	32,43	42

D'après les cardiologues, la durée moyenne d'une consultation est de près de 52 minutes, avec une médiane se situant à 36,5 minutes. Les actions prenant le plus de temps aux cardiologues sont la discussion, l'examen du patient et l'échographie cardiaque (Tableau 5.3).

[654] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

[655] Nombre total de praticiens en ville = 48, nombre total de praticiens en ville et hospitalier/clinique = 63, nombre total de praticiens hospitalier/clinique = 60, nombre total de praticiens hospitalo-universitaires = 2.

Tableau 5.3. Données statistiques de l'estimation du temps passé par les cardiologues pour chaque étape de la consultation (en minutes)[656].

	Min	Max	Médiane	Moyenne
Discussion	3	80	10	17,22
Examen	1	40	10	10,56
Echographie	0	80	10	11,88
Analyses médicales	0	33	2	4,17
Prescription	0	25	5	4,98
Autre	0	40	0	2,95
Total	15	180	36	51,64

Les autres éléments renseignés par les cardiologues de l'enquête sont (le nombre de cardiologues interrogés ayant renseigné cet élément est indiqué entre parenthèses) les tâches administratives telles que la rédaction d'un courrier ou compte-rendu d'examen, encaissement des honoraires, secrétariat (21), les actions de prévention et d'éducation thérapeutique du patient (15), les tâches administratives telles que la rédaction d'un courrier ou compte-rendu d'examen, encaissement des honoraires, secrétariat (23), les autres types d'examens (12), les aspects logistiques et organisationnels tels que l'installation du patient (5), la recherche et l'échange d'information (3) ainsi que les aspects relationnels avec le patient (4).

Les cardiologues interrogés déclarent accorder une place importante, voire très importante, à la sémiologie (Figure 5.15), c'est-à-dire à l'étude des signes de la maladie, qu'ils soient révélés lors de l'examen clinique ou d'examens complémentaires dans le but d'établir un diagnostic.

[656] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 5.15. Place accordée à la sémiologie par les cardiologues interrogés[657].

La quasi-totalité des cardiologues interrogés déclare prendre connaissance du traitement de leur patient durant la consultation (100% du groupe A et 98,02% du groupe B). Cette question intervient majoritairement en début de consultation (dans 76,39% des cas pour le groupe A et 61,39% du groupe B). Certains posent cette question lors de la discussion avec le patient (26,39% du groupe A et 41,58% du groupe B). Une minorité de cardiologues posent cette question à la fin de la consultation (5,56% du groupe A et 5,94% du groupe B) (Figure 5.16).

[657] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

Figure 5.16. Moment de la consultation durant lequel les cardiologues prennent connaissance de l'ordonnance de leur patient[658].

La quasi-totalité des cardiologues interrogés déclarent consulter l'ordonnance de leur patient (94,44% du groupe A et 98,02% du groupe B).

Si leur patient déclare ne pas prendre de médicament, les cardiologues interrogés reposent majoritairement la question (56,94% du groupe A et 60,40% du groupe B). Mais force est de constater que le fait de reposer la question n'est pas systématique pour l'ensemble des cardiologues. Ceci est un point important à prendre en considération dans la suite de cette étude, en particulier concernant le fait que les cardiologues aient connaissance du traitement des patients.

Par ailleurs, bien que cette question soit posée, dans certaines situations, il peut y avoir omission de certains traitements pris par le patient, impliquant que le cardiologue n'ait pas connaissance de l'intégralité des médicaments pris par le patient, y compris le Mediator®. Le patient peut, dans certaines situations, ne pas mentionner un médicament qu'il prend à son cardiologue, s'il n'identifie pas ce médicament comme pertinent dans le cadre de cette prise en charge, ou même que son usage est normalisé et qu'il ne le considère plus comme un

[658] Nombre total de réponses des cardiologues = 173, nombre pour le groupe A = 72, nombre pour le groupe B = 101.

médicament (pilule, somnifère) ou encore si le traitement lui semble honteux ou difficile à assumer (anorexigène, traitements des troubles sexuels)[659].

D'après les dire des cardiologues, la consultation apparaît comme un moment où l'examen clinique s'accompagne nécessairement d'un interrogatoire et d'une compréhension globale des troubles du patient pour lesquels leur médecin généraliste les a adressés à ce spécialiste. Des travaux[660] ont montré également l'importance d'une bonne coordination du parcours de soin du patient et la nécessité d'une bonne coordination entre les professionnels de santé ainsi que d'une transmission de l'information efficace.

La pratique de la médecine est aujourd'hui intrinsèquement liée aux outils de diagnostic, qu'il s'agisse de techniques d'imagerie ou d'examens biologiques (tels que les analyses du sang). La cardiologie ne fait pas exception, bien au contraire.

L'étude du cœur s'est construite autour de l'usage de certaines techniques. Du stéthoscope, à l'échographie en passant par l'électrocardiogramme, celles-ci sont au centre du diagnostic en cardiologie. L'échocardiographie retient plus précisément notre attention dans cette étude, car son usage est au centre de la pratique des cardiologues, par son innocuité, son caractère non invasif et sa diffusion au sein des cabinets par sa taille relativement réduite ainsi que la possibilité d'obtenir des images dynamiques du cœur. En même, temps l'échographie cardiaque est l'examen clé pour la détection des valvulopathies, notamment celles liées au Mediator®.

B. L'échocardiographie comme outil moyen de voir le patient et sa maladie d'une autre manière

1. Bref retour sur l'histoire de la technique échographie et ses usages diagnostiques

Au début des années 1970, une technique d'imagerie prend place au sein de la formation médicale. Technique non invasive reposant sur l'usage des ultrasons, l'échographie permet une nouvelle approche du patient et de la pathologie cardiaque. En effet, à cette époque, les outils

[659] S. FAINZANG, *La relation médecins-malades*, *op. cit.* ; S. FAINZANG, *Médicaments et société*, *op. cit.* ; S. FAINZANG, « Les réticences vis-à-vis des médicaments », *op. cit.* ; S. FAINZANG, « Les médicaments dans l'espace privé », *op. cit.*

[660] P. ADAM et C. HERZLICH, *Sociologie de la maladie et de la médecine*, *op. cit.* ; D. CARRICABURU et M. MENORET, *Sociologie de la santé*, *op. cit.* Sur le travail en équipe voir C. VASSY, « Travailler à l'hôpital en Europe », *op. cit.*

sont nombreux comme en atteste le manuel *Cardiologie : bases biologiques et explorations fonctionnelles*[661] de 1974 dans lequel on retrouve la liste des examens suivants aux côtés de l'échocardiographie, permettant le diagnostic en cardiologie : la radiologie (radiographie standard et radioscopie, l'angiocardiographie, la coronarographie, l'électrocardiographie (l'électrocardiographie standard, l'électrocardiographie endocavitaire, la vectocardiographie, la phonocardiographie, le mécanogramme (le phébogramme jugulaire, le carotidogramme, l'aprexocardiogramme) le cathétérisme cardiaque.

L'échographie est basée sur l'usage des ultrasons. Ceux-ci sont émis vers une structure à étudier, se reflètent sur les tissus et le signal retour est analysé par la sonde. Le premier mode élaboré à la fin des années 1940 est le « mode A » pour « amplitude » permettant la visualisation d'une image retour unidimensionnelle sur un oscilloscope. Les images étant difficilement interprétables, le « mode B » pour « brillance » sera ensuite mis en place et remplacera l'amplitude du signal par la luminosité d'un point fixe sur l'oscilloscope, produisant ainsi une image bidimensionnelle et des coupes. Par la suite, cette image statique devient dynamique avec le « mode T-M » ou « temps-mouvement » (appelé également « mode M ») faisant se juxtaposer des lignes B dans le temps (Figure 5.17)[662].

Figure 5.17. Schéma représentant les différents modes d'échographie.

[661] Jean LANFRANCHI et Marc MAILLET, *Cardiologie: bases biologiques et explorations fonctionnelles*, Paris, Doin, 1975.

[662] « Chapitre 2 : Principes physiques des ultrasons » dans *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012, p. 15-24.

Les recherches sur l'usage des ultrasons en cardiologie sont publiées pour la première fois en 1953 avec les recherches de Edler et Herz[663].

Dans les années 1960, l'usage des ultrasons pour le diagnostic en médecine est une préoccupation dans diverses spécialités : ophtalmologie, neurologie, cardiologie, gastro-entérologie et médecine abdominale, dentaire, gynécologie et obstétrique, visualisation de tissus et de tumeurs, extractions de corps étrangers ou encore applications industrielles[664]. De fait, on peut observer que cette technique émergente offre tout un éventail d'applications possibles avec d'autant plus d'engouement qu'elle est non invasif, dynamique et surtout, sans dangers.

Un premier congrès européen a lieu en 1960 à Rome. Cinq ans plus tard a lieu la première conférence internationale consacrée au diagnostic par ultrasons. Lors de ce congrès, qui se tient à l'université de Pittsburgh, les appareillages sont notamment présentés (Figure 5.18) ainsi que la procédure d'enregistrement :

> « La procédure d'enregistrement : l'émetteur est localisé dans le 3 -4ème espace intercostal du patient couché. À l'arrière, on peut voir le nouvel équipement avec le premier oscilloscope sur le côté gauche, le second oscilloscope au milieu et la caméra sur le côté droit » [665].

[663] I EDLER et C H HERTZ, « The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954 », *Clinical physiology and functional imaging*, 2004, vol. 24, n° 3, p. 118-136. Sur l'histoire des débuts de l'usage de l'échographie en cardiologie voir Inge EDLER et Kjell LINDSTRÖM, « The history of echocardiography », *Ultrasound in medicine & biology*, 2004, vol. 30, n° 12, p. 1565-1644. Des détails relatifs à l'histoire de l'échocardiographie ont également été présenté dans notre mémoire de master 2. Solène LELLINGER « Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français » (2012).

[664] Charles C. GROSSMAN, *Diagnostic ultrasound: proceedings of the first international conference, University of Pittsburgh, 1965*, New-York, Plenum press, 1966.

[665] *Ibid.*, p. 232.

Figure 5.18. Enregistrement d'une échocardiographie[666].

L'intérêt pour l'échographie dans la recherche scientifique se vérifie par une étude des publications. Une analyse du nombre de publications scientifiques ayant pour objet l'échocardiographie à partir des données renseignées dans la base de données PubMed sur la période 1949-2018, que nous avons réalisée en septembre 2018, montre une croissance exponentielle du nombre de publications sur ce thème (Figure 5.19) à partir du milieu des années 1970.

[666] *Ibid.*

Figure 5.19. Nombre de publications par an sur le thème de l'échocardiographie de 1949 à 2013.

Il apparaît dans les premiers articles publiés que la dénomination de la technique n'est pas stabilisée sur toute la période. En effet, à ces débuts, l'échocardiographie est nommée tout à tour « ultrasound cardiography », « ultrasonic echocardiography », « ultrasonic cardiogramme », avant que le terme échocardiographie ne commence à s'imposer à la fin des années 1960 – début des années 1970.

On constate que le nombre de publications commence à augmenter de manière significative dans les années 1970, le nombre de publications étant doublé d'un facteur 1,5 à 2 (selon les années) d'une année à l'autre.

2. De la recherche à l'enseignement de l'échocardiographie

Le premier cours d'imagerie ultrasonore a lieu en 1968 à l'Université d'Indianapolis. Sur la photographie ci-dessous, Harvey Feigenbaum (à droite de l'image) présente l'appareil dont il fait usage à cette époque à Inge Edler.

Figure 5.20. Photographie de Inge Edler et Harvey Feigenbaum lors du premier cours sur l'imagerie ultrasonore en cardiologie à Indianapolis en 1968[667].

L'appareillage apparaît comme peu mobile et nécessite de nombreux réglages. La sonde tenue par Harvey Feigenbaum est une sonde unifaisceau, permettant d'avoir une vision des différentes couches tissulaires rencontrées par les ultrasons. Cet appareil apparaît comme à la pointe de ce qui était disponible à l'époque.

D'après Harvey Feigenbaum, le pionnier de la méthode Inge Edler n'était plus actif dans ce champ de recherche à ce moment-là se cantonnant à présenter un film scientifique produit en 1960 pour le premier congrès européen dédié à l'échographie[668].

---

[667] Photographie issue des archives personnelles d'Harvey Feigenbaum reçue de la part de Harvey Feigenbaum en septembre 2014. Celui-ci a accepté de répondre à quelques questions sur les débuts de l'usage de l'échographie en cardiologie. Voir AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY, *Harvey Feigenbaum Talks About the Beginning of Echocardiography*, 2011.

[668] Entretien par e-mail avec Harvey Feigenbaum en septembre 2014. Celui-ci ignorait si des copies de ce film existaient encore. Par ailleurs, nous avons tenté de contacter durant notre thèse l'équipe de recherche de l'université de Lund (Suède) afin d'identifier de potentielles archives mais les courriers électroniques sont restés sans réponse.

Il faut attendre quatre ans pour que soit publié le premier manuel dédié entièrement à l'échocardiographie, *Echocardiography* par Harvey Feigenbaum en 1972[669]. Dans cet ouvrage de 239 pages, il présente une brève histoire de l'échocardiographie, ainsi qu'une section dédiée à l'instrumentation, notamment celle disponible dans le commerce (Figure 5.21) donnant une idée des appareils disponibles pour les médecins au début des années 1970[670].

Figure 5.21. Échocardiographe disponible dans le commerce en 1972.

L'appareil apparaît comme relativement mobile, mais nécessite de nombreux réglages qui sont primordiaux dans l'obtention des images. Les images obtenues avec cet appareil sont des images en mode TM. L'examen nécessite de sélectionner le transducteur (sonde) adéquat, de positionner correctement le patient et la sonde afin d'avoir la bonne orientation d'observation (Figure 5.22)[671].

[669] Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.

[670] *Ibid.*, p. 12.

[671] *Ibid.*, p. 31.

Figure 5.22.Coupe de cœur montrant les structures observables par échographie de l'apex à la base du cœur. CW = paroi thoracique, T = sonde, S = sternum, ARV = paroi antérieure du ventricule droit, RV = ventricule droit, IVS = septum interventriculaire, LV= ventricule gauche, PPM = muscle papillaire extérieur, PLV = paroi postérieure du ventricule gauche, AMV = valve mitrale antérieure, PVM = valve mitrale postérieure, AO = aorte, LA = oreillette gauche.

Avec ce type de mesure, il est possible d'obtenir un enregistrement où apparaissent les différentes structures cardiaques comme l'illustre le schéma sur la Figure 5.23[672].

Figure 5.23. Schéma représentant les différentes structures observées lorsque la sonde est orientée de l'apex à la base du cœur.

[672] *Ibid.*, p. 32.

Les structures qui apparaissent en plus de la figure précédente sont les poumons (lung), endocarde du ventricule gauche (EN), l'épicarde du ventricule gauche (EP), le péricarde (PER), la paroi postérieure du ventricule gauche (PLA).

Ainsi, une variation de l'image d'une structure, par rapport à une image de référence permettra d'émettre un diagnostic, d'après les caractéristiques que l'on observe et de dire si le patient souffre d'un dysfonctionnement des valves cardiaques par exemple en fonction du tracé AMV et PMV pour la valve mitrale, le rétrécissement aplatit les crêtes que l'on observe sur le schéma. De même si la valve est épaissie, cela peut s'observer.

Les éditions successives du manuel d'Harvey Feigenbaum sont le témoin de l'évolution des techniques et de leurs possibilités d'application. L'édition de 1976[673] est plus que doublée. Elle intègre notamment des iconographies des coupes transversales absentes dans la première édition. La troisième édition de 1980[674] voit apparaître une centaine de pages supplémentaires intégrant les premières images bidimensionnelles par exemple sur la Figure 5.24.

Figure 5.24. Échographie bidimensionnelle d'une valve mitrale (vue de l'axe court) chez un patient atteint d'une régurgitation mitrale rhumatismale (MO = orifice de la valve mitrale, RO = orifice de régurgitation).

[673] Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1976.

[674] Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, 3d ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1981.

D'après cette image, il apparaît que la définition des images produites au début des années 1980 est très réduite. Elle permet d'établir un diagnostic, mais l'œil doit être exercé à reconnaître ce qu'il voit. De nouvelles éditions du manuel sont publiées de manière régulière[675] et laissent apparaître l'amélioration de la technique et la définition de plus en plus fine des images observées.

Au début des années 1990, la technique bidimensionnelle s'affine et son couplage avec la technique Doppler (utilisé pour observer le flux sanguin dès les années 1970) permet d'obtenir des images dynamiques du fonctionnement du cœur de meilleure qualité[676]. L'intégration de l'informatique dans les années 1990 va faciliter quant à elle le stockage des images tout en augmentant leur qualité[677].

3. Usage de l'échographie dans la pratique à partir de l'enquête « Étude des pratiques en cardiologie »

Pour les 173 cardiologues qui ont bien voulu répondre à notre enquête, il convient de constater qu'une grande majorité parmi eux est formée et exerce sur deux décennies où le Mediator® est commercialisé depuis une décennie environ et les premiers signes d'alerte américains ou européens ne sont pas encore survenus. Il sera pour la suite important de rapprocher cette description quantitative non représentative de leur formation en échographie cardiaque. On constate que parmi les cardiologues interrogés, ceux-ci pratiquent l'échographie dans une très large majorité (dans une proportion quasiment identique dans les deux groupes avec plus de 87%).

Si l'on s'intéresse au moment de formation des cardiologues à l'échocardiographie en fonction de la période d'obtention de leur diplôme (Figure 5.25), on constate que dans la période 1970-1979, 64,29% des cardiologues ont été formés à l'échographie principalement après

---

[675] Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1986 ; Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, Philadephia, Lea & Febiger, 1994 ; Harvey FEIGENBAUM, William F. ARMSTRONG et Thomas RYAN, *Feigenbaum's echocardiography*, Philadelphia, 2005.

[676] Jean Philippe Lesbre et Christophe Tribouilloy, *Echographie Doppler des cardiopathies valvulaires acquises*, Paris, France, Flammarion médecine-sciences, 199379-Niort : Impr. Soulisse et Cassegrain, 1993, viii+222 p.

[677] B. BUYUKOGLU, N. LAMISSE, F. BOCCARA, B. BENHALIMA, C. ALBO et A. COHEN, « L'échocardiographie des années 90 : l'apport de l'informatique », *STV. Sang thrombose vaisseaux*, vol. 11, n° 5, p. 318-324.

l'obtention de leur diplôme, 21,43% ne pratiquent pas cette technique d'imagerie, 14,29% ont été formés au moment de l'obtention de leur diplôme. Aucun n'a été formé avant l'obtention du diplôme. Cette formation tardive s'explique par l'histoire de l'échographie qui fait son apparition dans la formation durant les années 1970, le premier manuel consacré à cette pratique est publié comme évoqué en 1972. Par ailleurs, à cette période, les appareillages sont coûteux et encombrants.

Sur les décennies suivantes, la part des cardiologues formés à l'échographie après l'obtention de leur diplôme diminue (17,39% pour la période 1980 – 1989, 5,88% pour la période 1990 – 1999, 0% pour les décennies suivantes), de même que le pourcentage de cardiologues formés au moment de l'obtention de leur diplôme diminue sur les périodes des années 1980 (23,19%), 1990 (15,69%) et 2000 (5,88%). L'échocardiographie devient dans les années 1980 un élément central de la pratique des cardiologues et de leur formation initiale[678].

Figure 5.25. Pratique de l'échographie selon la décennie de formation des cardiologues[679].

Les cardiologues pratiquant l'échographie cardiaque estiment qu'ils effectuent des échographies dans moins de 60% des consultations (Figure 5.26).

[678] Inversement, les cardiologues sont formés de plus en plus tôt à l'échographie passant ainsi de 42,03% dans les années 1980 à 88,24% dans les années 2000. Les tendances observées diffèrent pour le groupe des cardiologues formés « après 2010 ». Ceci peut s'expliquer par un effectif très réduit de ces cardiologues (ils ne représentent que 5 enquêtés).

[679] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Figure 5.26. Estimation du pourcentage de consultation durant lesquelles est pratiquée l'échographie cardiaque d'après les cardiologues[680].

Les bases sur lesquelles les cardiologues décident de pratiquer cet examen sont multiples. D'après leurs déclarations, certains procèdent à cet examen de manière systématique, qu'il s'agisse d'un examen complet avec compte-rendu à l'appui, ou simplement un « petit coup d'œil » ou « échoscopie », sans que cela ne soit nécessairement facturé.

Pour d'autres, les échographies sont réalisées durant des créneaux spécifiques réservés, en dehors du temps de consultation. Les cardiologues mènent cet examen soit dans le cadre d'une première consultation ou dans le suivi d'une pathologie connue. Généralement, ils se basent d'une part sur les recommandations, mais également sur la symptomatologie du patient ainsi que sur les premiers éléments cliniques et diagnostic (tels que les résultats de l'électrocardiogramme par exemple).

Enfin, l'échographie peut être réalisée également à la demande d'un confrère. Le temps disponible pour effectuer cet examen est également un facteur décisionnel permettant de mener ou non cet examen.

Plus de 60% des enquêtés rédigent un compte-rendu à l'issue de l'examen (64,06% des cardiologues du groupe A et 69,32% des cardiologues du groupe B). D'après les commentaires

[680] Nombre total de réponses = 152, Nombre pour le groupe A 2012 = 64, nombre pour le groupe B 2015 = 88.

laissés à la question précédente, il est possible d'établir que les examens brefs ne font pas l'objet d'un compte-rendu.

Lorsqu'un compte-rendu est réalisé, il l'est majoritairement à partir d'un compte-rendu type comme le montre le Tableau 5.4 (dans plus de 76% des cas dans le groupe A et plus de 60% dans le groupe B).

Tableau 5.4. Part des cardiologues interrogés déclarant avoir une trame de compte-rendu[681].

	Groupe A	Groupe B	Total
Oui, mais vous n'avez pas de trame type de compte rendu	21,88%	38,64%	31,58%
Oui et vous avez une trame type de compte rendu	76,56%	60,23%	67,11%
Non	1,56%	1,14%	1,32%

Ces derniers sont quasiment toujours archivés (dans plus de 90% des cas). Et un compte-rendu succinct est présent dans le courrier de consultation pour 98,41% des cardiologues du groupe A et 96,55% du groupe B.

Ainsi, la pratique de l'échographie n'est pas totalement homogène, mais il est néanmoins possible de dégager des tendances. Plus les cardiologues ont obtenu leur diplôme récemment, plus ils ont été formés tôt à l'usage de cette technique et plus ils l'utilisent.

IV. Évolution des fréquences des valvulopathies et son inscription dans l'enseignement

Après avoir décrit l'outil principal de diagnostic à disposition des cardiologues, il convient de s'attarder sur ce qu'ils sont amenés à diagnostiquer. L'étude porte plus spécifiquement sur les valvulopathies dans la mesure où le Mediator® a été retiré du marché en raison de la survenue de pathologies affectant les valves cardiaques. Comme nous l'expliquions en introduction du chapitre, notre hypothèse est qu'il y aurait eu une confusion étiologique qui aurait amené les cardiologues à identifier les valvulopathies médicamenteuses pouvant survenir à la suite d'une consommation de Mediator® comme étant d'origine rhumatismale.

[681] Nombre total de réponses = 152, Nombre pour le groupe A 2012 = 64, nombre pour le groupe B 2015 = 88.

A. Qu'est-ce qu'une valvulopathie ?

Les valves cardiaques permettent de garantir le sens de la circulation du flux sanguin dans le cœur. En effet, le cœur agit comme une pompe qui va distribuer le sang. Cette circulation s'effectue de manière unidirectionnelle, les valves cardiaques empêchant le reflux sanguin. Lors de la phase de diastole ventriculaire, les oreillettes droites et gauches se remplissent de sang. Durant la systole auriculaire, les valves tricuspide (pour l'oreillette droite) et mitrale (pour l'oreillette gauche) s'ouvrent afin de permettre au sang de remplir les ventricules. Enfin, le sang est éjecté lors de la systole ventriculaire via l'artère pulmonaire pour le ventricule droit, après ouverture de la valve pulmonaire, et du ventricule gauche vers l'aorte grâce à l'ouverture de la valve aortique (Figure 5.27).

Figure 5.27. Schéma d'une coupe de cœur avec représentation du sens de circulation sanguine.

L'appellation « valvulopathie » regroupe les pathologies affectant le fonctionnement des valves cardiaques qu'il s'agisse d'une insuffisance ou d'un rétrécissement. L'insuffisance valvulaire est un défaut d'étanchéité de la valve : lorsque la valve se referme, les valvules ne se touchent pas ce qui provoque un reflux du sang. Le rétrécissement quant à lui, se caractérise par une ouverture réduite de la valve qui va donc freiner le passage du sang d'une cavité à l'autre. Les médicaments recommandés par la Société française de cardiologie pour le traitement des

valvulopathies sont les bêtabloquants[682] dans l'objectif d'éviter une dissection aortique. Le traitement principal de ces valvulopathies réside dans la chirurgie qui vise à réparer (par l'annuloplastie) ou à remplacer les valves atteintes soit par une prothèse mécanique (durable dans le temps, mais nécessitant la prise d'un traitement anticoagulant) soit par une prothèse biologique (sans traitement nécessaire, mais d'une durée de vie de 10 à 15 ans environ). Ces pratiques chirurgicales sont en vigueur depuis les années 1960[683].

B. Évolution des fréquences de survenue des étiologies

Les études épidémiologiques permettent d'avoir un aperçu des fréquences des étiologies des différents types de valvulopathies sur différentes périodes. Le tableau ci-dessous compile les données de différentes études épidémiologiques (Tableau .5.5).

Tableau .5.5. Évolution dans le temps des fréquences des différents types de valvulopathies d'après plusieurs études épidémiologiques[684].

	Étiologies	1970-1974	1985-1989	2003
Tout type de valvulopathie	Dégénérative	23%	43%	63%
	Rhumatismale	61%	36%	22%
	Endocardite infectieuse	7%	6%	3%
	Autre	9%	15%	(6%)

D'après les éléments du tableau, les endocardites infectieuses régressent, mais on constate surtout une nette diminution des valvulopathies d'origine rhumatismales. Ces pathologies ayant

[682] C. TRIBOUILLOY, G. DE GEVIGNEY, C. ACAR, J. F. CHASSIGNOLLE, B. CORMIER, G. HABIB, G. HANANIA, B. IUNG, A. LEGUERRIER, M. MARCHAND et OTHERS, « Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Indications opératoires et interventionnelles », *Arch Mal Coeur*, 2005, vol. 98, p. 5–61, p. 16.

[683] On peut citer le premier remplacement valvulaire effectué par Albert Starr et Lowell Edwards en 1961 à partir d'une valve conçue par Starr (A. STARR et M. L. EDWARDS, « Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis », *Annals of surgery*, 1961, vol. 154, n° 4, p. 726.). Les bioprothèses ont quant à elles été implantées pour la première fois par Alain Carpentier vers la fin des années 1960.

[684] L'étude de J. ACAR, P. L. MICHEL, R. DORENT, P. LUXEREAU, A. VAHANIAN, B. CORMIER et P. VERON, « Evolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de 20 ans », *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, vol. 85, n° 4, p. 411-415. Pour la période 1970 – 1989 et les données de B IUNG, « A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease », *European Heart Journal*, 2003, vol. 24, n° 13, p. 1231-1243. Ce tableau est issus en partie de l'annexe 9 du mémoire S. LELLINGER, *Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®).*

pu être empêchées suite à la généralisation de l'usage des antibiotiques. En effet, les valvulopathies rhumatismales font suite à un rhumatisme articulaire aigu, résultant d'une infection des voies aériennes par un streptocoque.

A contrario, on constate une augmentation de la proportion de valvulopathies dégénératives sur cette même période.

C. L'évolution des étiologies dans les manuels

L'étude de manuels de cardiologie sur la période 1970 – 2015 rend compte des modifications des fréquences d'apparition des différentes valvulopathies. La connaissance de manuels reflète un savoir disciplinaire stabilisé et organisé pour la transmission et la formation des futures spécialistes de la discipline[685]. Son contenu évolue avec la recherche, mais sous forme plus consensuelle, lissé et décalé par rapport à la recherche de pointe. Ainsi la description de certaines pathologies évolue au fil des ans. Les valvulopathies rhumatismales sont décrites dans les années 1970 comme étant :

> « Due le plus souvent à une rétractation des valves et à un raccourcissement des cordages – beaucoup plus rarement soit à une éversion des valves avec cordages longs, soit à une ballonisation des valves, soit à une rupture de cordages »[686].

Au début de la décennie suivante, les manuels affirment lorsque l'insuffisance est due à une valvulopathie rhumatismale :

> « Il y a toujours un certain degré de **fibrose** [...] Chez les malades ayant une insuffisance mitrale d'origine rhumatismale, on constate invariablement

---

Enquête sur les pratiques des cardiologues français, *op. cit.*, p. 117.. Comme indiqué dans le document source « la liste des étiologies est établie à partir de l'étude publiée en 1992, qui comportait moins d'étiologies que celle de 2003. Les chiffres de la catégorie « autre » qui sont entre parenthèse regroupent les valvulopathies « inflammatoires », « ischémique » et « autre ». L'étude de 1992 ne prend en compte que les valvulopathies acquises ainsi, les valvulopathies congénitales qui figurent dans l'étude de 2003 ne sont pas prise en compte dans le tableau. » de plus il est considéré ici que la population européenne de l'étude de 2003 est comparable à la population française dans la mesure où il n'existe pas d'études à deux périodes d'intervalle un échantillon totalement identique.

[685] Fleck parle en ce sens d'une science de manuel. Voir L. FLECK, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, *op. cit.*, p. 196.

[686] Roger RULLIERE, *Abrégé de cardiologie*, Paris, Masson et Cie, 1971, p. 94.

> un certain degré de sténose accompagnée d'un épaississement valvulaire et d'un mouvement anormal pendant la diastole »[687].

Cette idée de fibrose et de modification de la mobilité des valves est également évoquée dans un autre manuel de la même période :

> « Diagnostiquée échographiquement, en mode-M comme en bidimensionnel, sur l'épaisseur anormale des échos valvulaires et la restriction de la mobilité des deux valves témoignant de la fibrose rétractile cicatricielle rhumatismale »[688]

Au milieu des années 1980, on observe une modification de la description de ces valvulopathies :

> « Soit les lésions valvulaires sont importantes avec épaississement marqué et surtout rétractation valvulaire responsable de la fuite, **soit au contraire les lésions sont plus modérées, prédominant sur la petite valve qui est rétractée et plaquée contre la paroi ventriculaire par les cordages raccourcis. Elle est donc éloignée de la valve antérieure** et ceci est encore aggravé par la dilatation annulaire »[689].

Ainsi apparaissent un élargissement et une variation de la définition de la pathologie qui serait susceptible d'affecter préférentiellement l'un des feuillets valvulaires. La même définition se retrouve dans le manuel contemporain de Jean Di Matteo et André Vacheron :

> Les lésions anatomiques des valvulopathies rhumatismales « prédominent sur la petite valve qui est rétractée et souvent enroulée sur elle-même, amarrée de court à la paroi ventriculaire par des cordages raccourcis, épaissis et fusionnés. La grande valve garde généralement une surface normale et une mobilité suffisante »[690].

---

[687] Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiographie*, trad. fr. Philippe GROSS et trad. fr. Jean-Marc RETBI, 3e éd., Paris, Vigot, 1981, p. 255-256.

[688] Jean-Pierre BOURDARIAS, Jean Philippe LESBRE et Christian REY, *Echocardiographie bidimensionnelle*, Rueil-Malmaison, Laboratoires Sandoz, 1982, p. 55.

[689] E SARANO, « L'insuffisance mitrale », *in* Jean ACAR (dir.), *Cardiopathies valvulaire acquises*, Paris, Flammarion Medecine-Sciences, 1985, p. p.307, p. 307.

[690] Jean DI MATTEO et André VACHERON, *Cardiologie*, Paris, Expansion scientifique française, 1987, p. 237.

La description de la valvulopathie rhumatismale se stabilise sous cette forme comme le montre le manuel dirigé par Olivier Vignaux en 2008 :

> « Il s'agit le plus souvent d'une maladie mitrale associant sténose et fuite. [...] L'épaississement des valves et de l'appareil sous valvulaire est franc, souvent associé à des calcifications [...]. On rencontre aussi des IM [insuffisances mitrales] restrictives pures. **La valve mitrale antérieure garde une relative bonne mobilité, alors que la valve postérieure, est rétractée peu mobile et ne joue plus son rôle de butée en systole pour la valve antérieure** »[691].

Or, sur le front des connaissances de recherche de pointe apparaît dans des publications scientifiques la description d'une nouvelle atteinte : les valvulopathies médicamenteuses observées dès la fin des années 1990[692]. D'une étiologie différente, ces nouvelles formes de valvulopathies observées en particulier dans la cadre des affaires autour du « phen-fen » aux États-Unis mentionné au chapitre 4 leur description se rapproche des atteintes rhumatismales connues :

> « Les échographies-Doppler décrivaient des atteintes valvulaires du cœur gauche d'aspect particulier se rapprochant d'une atteinte post-rhumatismale sans obstruction. Ces auteurs notaient un épaississement de la valve mitrale antérieure (≥ 4 mm en diastole) dont la mobilité était conservée, un **épaississement et une immobilité de la valve mitrale postérieure et un épaississement avec rétractation de l'appareil sous valvulaire**. [...] Chez 5 patientes opérées, les lésions valvulaires s'apparentaient aux valvulopathies carcinoïdes ou à celles induites par les alcaloïdes de l'ergotamine (aspect macroscopique blanc brillant, architecture valvulaire intacte revêtue de dépôts constitués de myofibroblastes dans une abondante matrice myxoïde ou collagène) »[693].

Cette description des valvulopathies médicamenteuse est également celle diffusée au sein de la Société française de cardiologie[694], à savoir qu'on peut observer un épaississement des

---

[691] Christophe TRIBOUILLOY et Dan RUSINARU, « Chapitre 13. Échocardiographie des valves. », *in* Olivier VIGNAUX (dir.), *Imagerie du coeur et des artères coronaires*, Paris, Flammarion médecine-sciences, 2008, p. 357-382, p. 365.

[692] H. M. CONNOLLY, J. L. CRARY, M. D. MCGOON, D. D. HENSRUD, B. S. EDWARDS, W. D. EDWARDS et H. V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *op. cit.*

[693] Ariel COHEN et Nadia BELMATOUG, *Cœur et médecine interne*, Paris, De Boeck, 2002, p. 2231-2236.

[694] C. ADAMS et A. COHEN, « Atteintes valvulaires des anorexigènes », *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, vol. 92, p. 1213-1219.

valves, une réduction de la mobilité, un défaut de fermeture (coaptation) des valves entraînant une fuite ainsi qu'une restriction de mobilité du feuillet postérieur.

Le suivi des descriptions des valvulopathies rhumatismales à travers les manuels depuis leur origine en 1971 (cinq ans avant la mise sur marché du Mediator®) jusqu'en 2008 montre que leur description intègre progressivement des éléments auxquels seront rapprochés à partir de la fin des années 1990 des valvulopathies médicamenteuses. Puis ces éléments de description deviendront finalement après 2009 des éléments caractéristiques des valvulopathies médicamenteuses et non plus rhumatismales. L'hypothèse formulée en 2011 dans le cadre de notre mémoire de master (dont reprenons le schéma explicatif dans la Figure 5.28) et depuis validée par le cardiologue Pierre Vladimir Ennezat[695] ou la cardiologue Marie-Christine Malergue[696] consiste à considérer qu'au moment de la construction d'un savoir échographique (1970-1990) un croisement épidémiologique associant une diminution des valvulopathies rhumatismales (suite à la généralisation des traitements antibiotiques des angines streptococciques) et l'essor des valvulopathies médicamenteuses (suite à la mise sur marché et consommation croissante des molécules fenfluramiques depuis 1968), les premières étant inconnues jusque dans à la fin des années 1990, leur description échographique et pathologique fut progressivement inscrite comme étant de nature rhumatologique dans le savoir de manuel et par là dans la formation des cardiologues pendant quarante ans.

[695] Pierre-Vladimir ENNEZAT, Christophe TRIBOUILLOY, Sylvestre MARECHAUX, Marie-Christine MALERGUE et Jean-Pierre GUEFFET, « Les valvulopathies médicamenteuses : Une cause d'essoufflement d'origine cardiovasculaire passée inaperçue durant trente-trois ans », *Cardiologie cardinale*, 2014, vol. 8, n° 67, p. 219-232.

[696] Marie-Christine MALERGUE, « La réflexion de l'expert dans la détermination de l'imputabilité : À propos de l'expérience à l'ONIAM Collège Benfluorex » Mémoire pour le diplôme universitaire Réparation juridique du dommage corporel, , 2017, p. 12.

Figure 5.28. Schématisation du croisement étiologique entre valvulopathies rhumatismales et valvulopathies médicamenteuses[697].

Pour tester et pour compléter cette hypothèse d'élément explicatif de la reconnaissance difficile des valvulopathies médicamenteuses par les cardiologues il convient de confronter notre analyse documentaire aux résultats de l'enquête sur les pratiques des cardiologues.

V. Le diagnostic en pratique : processus conduisant à la reconnaissance des valvulopathies

A. Un patient insuffisant valvulaire parmi des patients cardiaques : place de la valvulopathie au sein de l'ensemble des pathologies cardiaques dans la pratique

Comprendre le mécanisme de reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses nécessite de saisir leur place parmi les types de valvulopathies rencontrés par les cardiologues, mais également la fréquence des valvulopathies parmi les pathologies qu'ils rencontrent le plus souvent dans leur cabinet. Ce détour par les étiologies invite également à apercevoir la réalité de l'instauration d'une confusion entre valvulopathie rhumatismale et médicamenteuse.

Les cardiologues interrogés estiment que les pathologies les plus fréquentes sont les valvulopathies (47,40% estiment qu'elles sont fréquentes et 44,51% qu'elles sont assez fréquentes), suivies ensuite de l'insuffisance cardiaque (respectivement 44,52% et 43,93%). Les

[697] Solène LELLINGER, « Soutenance du mémoire : Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français - Juin 2012 ».

troubles du rythme sont moins fréquents (seuls 9,83% des cardiologues estiment que cette pathologie est fréquente). Enfin, les cardiopathies congénitales sont perçues comme rares par la majorité des cardiologues (57,80%) (Figure 5.29).

Figure 5.29. Fréquence des pathologies rencontrées selon les cardiologues interrogés[698].

La majorité des cardiologues estiment que la part de valvulopathie qu'ils observent dans leur cabinet est inférieure à 40% (Figure 5.30).

Figure 5.30. Part des valvulopathies dans l'exercice des cardiologues d'après leur expérience[699].

Néanmoins, on peut constater de légères différences selon le type d'exercice des cardiologues. En effet, la fréquence estimée de 0 à 20 % est plus importante pour les

[698] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

[699] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

cardiologues en villes, alors que les cardiologues hospitaliers estiment à 45% que la part de valvulopathie est de 20 à 40% des consultations et 23,33% pour la part 60 à 80%[700]. Les cardiologues hospitaliers sont donc plus confrontés à ce type de pathologie que les cardiologues de ville. Ceci montre également que les patientèles et les pathologies rencontrées ne sont pas homogènes d'un cardiologue à l'autre et dépendent notamment du type d'exercice.

D'après les cardiologues interrogés, ils n'ont pas observé une augmentation du nombre de valvulopathies depuis 2009, année du retrait du benfluorex (Figure 5.31) qui aurait pu être due à une détection tardive de patients atteints de valvulopathies médicamenteuses, adressés notamment dans le cadre d'un dépistage organisé par l'agence du médicament. Cependant, dix cardiologues évoquent néanmoins une augmentation du rétrécissement aortique qu'ils expliquent en raison d'un vieillissement de la population, d'après un cardiologue, cette augmentation est contrebalancée par une diminution des valvulopathies rhumatismales.

Par ailleurs, deux cardiologues indiquent que la résolution plus fine des appareils permet de détecter plus de valvulopathies de bas grade. Cette observation va de pair avec la précédente, des valvulopathies de bas grade, qui n'étaient pas prises en compte précédemment.

Figure 5.31. Perception d'une augmentation du nombre de valvulopathies depuis 2009[701].

[700] Nombre total de praticiens en ville = 48, nombre total de praticiens en ville et hospitalier/clinique = 63, nombre total de praticiens hospitalier/clinique = 60, nombre total de praticiens hospitalo-universitaires = 2.

[701] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

On observe également des tendances de réponses similaires dans les deux groupes. Il n'y a donc pas d'effet temporel dans la réponse dû à un plus grand décalage entre 2009 et l'année de réponse des cardiologues.

La gravité des valvulopathies pour lesquelles les patients consultent sont des valvulopathies mineures, dont il est plus difficile pour les cardiologues d'établir la cause. Les valvulopathies majeures représentent moins de 20% des consultations d'après 87,5% des cardiologues (Figure 5.32).

Figure 5.32. Estimation de la part des insuffisances valvulaires mineures et des insuffisances valvulaires majeures d'après les cardiologues[702].

Selon les deux cas de figure, le suivi réalisé n'est pas identique comme le montre la Figure 5.33, réalisée à partir de réponses à choix multiple.

[702] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 5.33. Déclaration de suivi des valvulopathies par les cardiologues en fonction de la gravité[703].

En effet, pour les valvulopathies mineures, les cardiologues font majoritairement un suivi un an plus tard (pour 59,34% d'entre-deux), alors que pour les valvulopathies majeures, ils exercent un suivi à six mois (pour 56,65%) et demandent un bilan complémentaire immédiat (dans 49,71% des cas). Ce qui oriente la démarche des cardiologues est notamment le contenu des recommandations officielles d'un représentant professionnel (Société française de cardiologie ou la société européenne de cardiologie) comme l'expliquent cinq d'entre-deux. Ces recommandations sont donc capitales dans la prise de décision des cardiologues et permettent d'avoir un point de repère, mais également une certaine sécurité dans la prise en charge.

Cependant, il semble qu'en dépit des recommandations, ce qui oriente la prise de décision des cardiologues est l'histoire clinique du patient ainsi que ce que les examens complémentaires (tels que l'échographie d'effort par exemple), permettent d'apporter comme information.

B. Estimation de la fréquence des étiologies par les cardiologues selon les types de valves

Les valvulopathies peuvent concerner les trois types de valves cardiaques présentées dans le schéma du cœur vu précédemment : les valves mitrales, aortiques et tricuspides.

Lorsque l'on demande aux cardiologues d'estimer la part des différents types d'insuffisances mitrales (établie à partir de manuels de cardiologie notamment), on observe que les perceptions

[703] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

de fréquence varient légèrement selon les périodes de formation des cardiologues (Figure 5.34). Il est important de noter que les cardiologues formés après 2010 ne sont que 5 ce qui implique de prendre ces données avec des précautions elles n'apparaissent pas sur la figure[704]. On constate que les insuffisances mitrales fonctionnelles ou physiologiques sont perçues comme étant de plus en plus fréquentes plus les cardiologues ont été formés tardivement. Pour ce qui est des insuffisances mitrales dystrophiques ou des prolapsus valvulaires (maladie de Barlow), on constate une diminution de la fréquence estimée selon que les cardiologues soient formés dans les années 1980 par rapport aux années 1970 et aux années 1990 par rapport aux deux décennies précédentes. Cette tendance s'inverse à partir des années 2000.

Les valvulopathies rhumatismales sont également perçues comme étant plus fréquentes plus les cardiologues ont été formés récemment. Ceci est d'autant plus surprenant que cette pathologie est en déclin, comme le montrent les études épidémiologiques décrites précédemment.

Les pathologies mitrales consécutives aux endocardites infectieuses ainsi que les insuffisances ischémiques ont une fréquence estimée assez stable en dépit de la période de formation des cardiologues.

Les valvulopathies provoquées par une calcification de l'anneau mitral sont perçues comme étant plus fréquentes par les cardiologues formés récemment. Ce type de cardiopathie, est, avec les valvulopathies fonctionnelles ou physiologiques et les dystrophiques ou prolapsus valvulaire mitrale, les types de cardiopathies mitrales les plus fréquentes selon l'estimation de l'ensemble des cardiologues.

---

[704] À titre d'information voici la répartition des réponses au sein de cet échantillon, les valvulopathies mitrales « fonctionnelles ou physiologiques » sont estimées fréquentes par 80% des cardiologues formés après 2010 et assez fréquentes pour 20%. Les valvulopathies mitrales « dystrophiques / prolapsus valvulaire » sont estimées à 80% comme assez fréquentes et 20% comme fréquentes. Les valvulopathies mitrales « rhumatismales » sont estimées à 40% comme assez fréquentes, à 40% comme rare et 20% comme exceptionnelles. Les valvulopathies mitrales suite à « endocardites infectieuses » sont estimées comme rares dans 60% des cas, assez fréquentes dans 20% et exceptionnelles dans 20%. Les valvulopathies mitrales « ischémiques » sont estimées comme exceptionnelles par 60%, assez fréquentes par 20% et fréquentes par 20%. Les valvulopathies « par calcification de l'anneau mitral » sont estimées comme fréquentes par 40% de l'échantillon, rares par 20% et fréquentes par 40%. Enfin, les valvulopathies mitrales « atypiques » sont estimées comme rare par 60% d'entre eux, exceptionnelles par 20% et assez fréquentes pour 20%.

Enfin, les formes atypiques et les autres cas sont majoritairement rares pour l'ensemble des cardiologues.

Les autres valvulopathies évoquées sont liées aux soins « médicamenteuses » pour deux cardiologues du groupe A[705] et « restrictive iatrogène »[706] pour un cardiologue du groupe B, mais également « dégénérative »[707], congénitales[708] ou encore « cardiopathie sous-jacente »[709]. On observe que peu de cardiologues de l'enquête évoquent spontanément la cause médicamenteuse comme étiologie probable.

On observe ainsi que les insuffisances mitrales médicamenteuses sont peu évoquées par les cardiologues, celle-ci ne leur vient pas spontanément comme une cause fréquente d'atteinte mitrale.

[705] Identification des questionnaires des cardiologues : n°32 et n°130

[706] Identification du questionnaire du cardiologue : n°344

[707] Identification du questionnaire du cardiologue : n°246

[708] Identification des questionnaires des cardiologues : n°130 et n°359

[709] Identification du questionnaire du cardiologue : n°319

Figure 5.34. Fréquence des étiologies d'insuffisances mitrales d'après l'expérience des cardiologues selon leur période de formation[710].

Concernant les étiologies des insuffisances aortiques (Figure 5.35), on observe que la fréquence de ce type de pathologie est perçue comme de plus en plus fréquente à mesure que les cardiologues obtiennent leur diplôme. La fréquence perçue augmente donc entre les cardiologues formés dans les années 1970, ceux formés dans les années 1980, ceux formés dans les années 1990 puis 2000. Cette tendance n'est pas confirmée après les années 2010, mais cela peut s'expliquer par la faiblesse de l'échantillon de cette période[711].

Les cardiopathies aortiques dystrophiques sont perçues comme légèrement plus rares au fur et à mesure des périodes de formations, bien que cette tendance soit faible. Mais ces deux pathologies sont considérées comme les plus fréquentes par rapport aux autres pour l'ensemble des cardiologues.

Pour les cardiopathies aortiques rhumatismales, celles-ci sont encore une fois estimées comme étant plus fréquentent plus les cardiologues formés récemment.

Les valvulopathies aortiques consécutives aux endocardites infectieuses sont estimées comme légèrement moins fréquentes par les cardiologues formés dans les années 1980 par rapport aux autres périodes de formation.

Les valvulopathies sur bicuspidie sont perçues comme de plus en plus fréquentes pour les cardiologues des périodes de formation plus récente.

Les cardiopathies aortiques congénitales sont estimées comme étant plus fréquentes par les cardiologues formés à partir des années 1990.

---

[710] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, (après 2010 = 5).

[711] À titre d'information voici la répartition des réponses au sein de cet échantillon, les valvulopathies aortiques « fonctionnelles ou physiologiques » sont estimées à 20% comme exceptionnelles, 40% comme rares, 20% comme assez fréquentes et 20% comme fréquentes. Les valvulopathies aortiques « dystrophiques » sont estimées à 20% comme rares, 20% comme assez fréquentes et 60% comme fréquentes. Les valvulopathies aortiques « rhumatismales » sont estimées à 20% comme exceptionnelles, 60% comme rares et 20% comme fréquentes. Les valvulopathies aortiques consécutive à une « endocardite infectieuse » sont estimées à 20% comme exceptionnelles, 60% comme rares et 20% comme assez fréquentes. Les valvulopathies aortiques « sur bicuspidie » sont estimées à 40% comme rares, 40% comme assez fréquentes et 20% comme fréquentes. Les valvulopathies aortiques « congénitales » sont estimées à 80% comme rares et 20% comme assez fréquentes. Les valvulopathies aortiques « post-traumatiques ou dissection » sont estimées à 60% comme exceptionnelles et 40% comme rares. Les valvulopathies aortiques « atypiques » sont estimées à 80% comme exceptionnelles et 20% comme rares.

Pour ce qui est des insuffisances aortiques consécutives à des dissections ou post-traumatiques, leur fréquence est relativement homogène, bien que perçues comme légèrement plus fréquentes pour les cardiologues formés sur la période 1980 – 1989.

Les cardiopathies aortiques sont de manière là aussi assez homogène identifiées comme étant rare ou exceptionnelle indépendamment de la période de formation. Tout comme les valvulopathies atypiques et les autres types de valvulopathies. Une seule autre cause est évoquée par un cardiologue, la cause médicamenteuse. Il s'agit du même cardiologue l'ayant cité pour les insuffisances mitrales[712].

Ainsi, la cause médicamenteuse pour les valvulopathies aortiques apparaît comme exceptionnelle voire même, elle n'est pas du tout considérée comme une cause d'insuffisances aortiques probables, tout du moins elle ne leur vient pas à l'esprit des cardiologues de notre enquête.

[712] Identification du questionnaire du cardiologue : n°130

Figure 5.35. Fréquence des étiologies d'insuffisances aortiques d'après l'expérience des cardiologues selon leur période de formation[713].

Enfin, pour les insuffisances tricuspidiennes (Figure 5.36), là aussi les pathologies fonctionnelles ou physiologiques sont majoritaires et perçues comme étant de plus en plus fréquentes pour les cardiologues formés de plus en plus récemment.

La part de cardiologues estimant que les valvulopathies rhumatismales tricuspidienne sont assez fréquentes augmente très légèrement au fur et à mesure des périodes de formations[714].

Inversement, la fréquence du prolapsus valvulaire tricuspidien est diminuée selon que les cardiologues soient formés plus récemment.

Pour les valvulopathies provoquées par des tumeurs carcinoïdes, il y a peu de variations, elles sont dans tous les cas identifiées comme étant exceptionnelles voire rares. L'estimation des valvulopathies atypique est globalement la même en dehors d'un épiphénomène pour les cardiologues de la période 1980 – 1989 estimant à 1,45% qu'elle est assez fréquente.

Les autres cas sont un peu plus fréquents pour les cardiologues formés dans les années 1970 et 1990. Quatre cardiologues évoquent les cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire)[715], un cardiologue évoque l'origine médicamenteuse de la pathologie[716], un cardiologue évoque les « traumatismes sur sonde de pace maker »[717], un cardiologue évoque une pathologie « sur dilation du ventricule droit et cœur pulmonaire, embolie pulmonaire »[718].

---

[713] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, (après 2010 = 5).

[714] Sauf pour les cardiologues formés après les années 2010, ceci est peut-être dû à la faiblesse de cet échantillon, même si cette estimation de fréquence est à la marge et n'apparaissent pas sur les graphiques. À titre d'information voici la répartition des réponses au sein de cet échantillon, les valvulopathies tricuspidiennes « fonctionnelles ou physiologiques » sont estimées à 100% comme fréquentes. Les valvulopathies tricuspidiennes « rhumatismales » sont estimées à 80% comme exceptionnelles et 20%. Les valvulopathies tricuspidiennes consécutives à une « endocardite infectieuse » sont estimées à 20% comme exceptionnelles et 80% comme assez fréquentes. Les valvulopathies causées par un « prolapsus tricuspidien » sont estimées à 20% comme exceptionnelles, 60% comme rares et 20% comme assez fréquentes. Les valvulopathies tricuspidiennes causées par une « tumeur carcinoïde » sont estimées à 100% comme exceptionnelles. Les valvulopathies tricuspidiennes « atypiques » sont estimées à 80% comme exceptionnelles et 40% comme rares.

[715] Identification des questionnaires des cardiologues : n°109, n°169, n°212 et n°319

[716] Identification du questionnaire du cardiologue : n°130

[717] Identification du questionnaire du cardiologue : n°32

[718] Identification du questionnaire du cardiologue : n°341

Figure 5.36. Fréquence des étiologies d'insuffisances tricuspidiennes d'après l'expérience des cardiologues selon leur période de formation[719].

Cette étude permet de mettre en évidence une variation générationnelle de la perception des fréquences de certains types de valvulopathies aussi bien en région mitrale, qu'aortique ou tricuspidienne. Un des éléments les plus surprenants est l'augmentation de la perception des valvulopathies rhumatismales mitrales et aortiques pour les cardiologues formés de plus en plus récemment. D'après l'étude des manuels réalisée précédemment, il apparaît que la modification de la description des valvulopathies rhumatismales intervient au milieu des années 1980 période durant laquelle est formé une partie des cardiologues diplômée durant la période 1990-1999. Cette nouvelle définition des valvulopathies rhumatismales pourrait expliquer cette augmentation de l'estimation de leur fréquence pour les cardiologues formés à partir de cette époque.

Au regard des résultats précédent, avec une moyenne de 55 consultations par semaine soit environs 2600 consultations par an[720], les cardiologues reçoivent majoritairement moins de 1040 patients porteurs de valvulopathies, principalement mineures qui concernerait entre 1300 et 2080 de ces patients si l'on prend comme repère le taux de réponse le plus important. Les valvulopathies les plus fréquentes évoquées sont les valvulopathies physiologiques ou dystrophiques. On constate que la place des valvulopathies médicamenteuses est très limitée parmi les cardiologues interrogés, elle n'est citée que très rarement comme autre cause probable.

C. Attitude des cardiologues devant un doute diagnostic

Les cardiologues estiment que le doute diagnostique est un phénomène plutôt rare qui n'intervient que dans 0 à 2 cas sur 10 pour plus de 60% d'entre eux.

[719] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, (après 2010 = 5).

[720] Sur la base de 47 semaines (en retirant cinq semaines de congés payés).

Figure 5.37. Fréquence des situations de doute diagnostique selon les cardiologues[721].

Cependant, ces éléments ne donnent pas d'indication sur les situations de doute diagnostic que sont susceptibles de rencontrer les cardiologues.

Dans les cas où ils sont face à un doute, ils sont amenés à orienter le patient vers un confrère pour un second avis. Dans 78,03% des cas, il s'agit d'un confrère exerçant à l'hôpital, dans 10,40% des cas il s'agit d'un confrère en cabinet, 11,56% des cas n'ont pas de cardiologue référent.

De même, ils étaient très peu nombreux à demander un second avis avant 2009, 30,06% ne le faisaient jamais, 56,65% le faisaient rarement et seulement 12,72% estiment le faire souvent.

VI. L'usager du Mediator® patient du cardiologue

A. Rencontre entre un usager du Mediator® et un cardiologue : une double perspective.

1. Quelle patientèle correspondant aux « polysurchargés » chez les cardiologues ?

Il a été demandé aux cardiologues d'évaluer la part que représentent leurs patients diabétiques et hypertriglycéridémiques ainsi que leurs patients obèses ceci afin d'évaluer quels peut être la part d'utilisateurs du Mediator® au sein de leur patientèle, qu'il s'agisse de patients utilisant ce médicament dans le cadre de ces indications ou non (Figure 5.38).

[721] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 5.38. Estimation par les cardiologues interrogés de la part de patients diabétiques, hypertriglycéridémiques et obèses[722].

Les patients diabétiques représentent une part relativement importante de patients. En effet, 72,25% estiment qu'ils représentent entre 20 et 50% de leurs patients tout comme 52,60% des cardiologues interrogés concernant les patients obèses. La part de patients hypertriglycéridémiques est un peu plus faible, car 61,27% des cardiologues interrogés considèrent que ces patients représentent moins de 20% de leur patientèle.

2. D'usager du Mediator® à patient d'un cardiologue

Avant de se pencher sur les conditions de reconnaissance de la pathologie imputable à la prise de Mediator®, il est nécessaire de s'attarder sur la rencontre entre un usager du Mediator® et son cardiologue.

Les cardiologues ont pour certains rencontré des usagers du Mediator®, en effet, comme cela est évoqué précédemment, le Mediator®, au même titre que d'autres dérivés d'amphétamine tels que l'Isoméride®, sont susceptibles d'induire la survenue de troubles cardiaques.

D'après l'enquête réalisée auprès d'usagers du Mediator® (Figure 5.39), il s'avère que la majorité des usagers du Mediator® interrogés ont été suivis par un cardiologue (seuls 2,94% n'en n'ont jamais consulté). La majorité a consulté un cardiologue avant le retrait de la molécule,

[722] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

28,68% avant d'avoir commencé le traitement, 29,41% pendant le traitement. 34,56% des usagers enquêté ont consulté un cardiologue après le retrait de ce médicament.

Figure 5.39. Moment où les usagers du Mediator® interrogés ont consulté un cardiologue pour la première fois[723].

Les raisons ayant induit cette consultation sont diverses. Pour un suivi en raison d'une maladie du métabolisme tel que le diabète, l'hypertriglycéridémie ou l'hypercholestérolémie (pour 6 usagers interrogés), d'une maladie cardiaque telle que l'hypertension (pour 5 usagers interrogés) au titre d'une prévention : « par précaution »[724], « 2 fois en 48 ans de soins dentaires »[725], « contrôle »[726], « visite annuelle »[727], « à titre préventif »[728], « cardiologue dans le privé suivi médico sportif »[729], « pour un chy kup complet à la retraite »,[730] mais parfois aussi en raison de l'histoire familiale.

Cela peut-être également consécutif à un événement particulier tel que des essoufflements, un malaise ou des vertiges, une fatigue importante (pour 14 des usagers interrogés), une insuffisance cardiaque (pour 2 des usagers interrogés), suite à des douleurs dans la poitrine ou un rythme cardiaque anormal (pour 8 des usagers interrogés).

---

[723] Nombre d'usagers concernés = 136.

[724] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/008.

[725] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/052.

[726] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/031.

[727] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/005.

[728] Identification du questionnaire de l'usager : H/G2/073.

[729] Identification du questionnaire de l'usager : G/G2/082.

[730] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/116. Les propos ont été retranscrit fidèlement.

La consultation initiale chez le cardiologue peut être décidée avant une intervention chirurgicale ou une hospitalisation (pour 3 des usagers interrogés), mais également après une intervention pour contrôle « après une opération à cœur ouvert »[731], « après mon hospitalisation du 17/08/2002 »[732], « Suite à l'opération de la crosse de l'aorte »[733].

Il arrive que cette visite permette la découverte fortuite d'une pathologie :

> « Pour une banale visite suite à une opération de la vésicule le 1/07/2010 et le cardiologue a détecté ma double valvulopathie »[734].

Certaines sont liées à la prise de Mediator® « Tachycardie hypertension puis après le retrait du Mediator suite aux recommandations d'un spécialiste »[735], « Fuite sur valve cardiaque pendant la prise de Mediator® »[736].

Pour les usagers interrogés ayant consulté un cardiologue après le retrait du traitement c'est dans 46,81% des cas suite aux recommandations d'un médecin (leur médecin traitant ou un autre spécialiste). 36,17% des usagers de l'enquête ont consulté pour la première fois un cardiologue suite à un courrier de l'Afssaps[737]. Pour 17,02%, cette consultation a été effectuée sur d'autres recommandations ou sur le constat de symptômes (Figure 5.40). Les autres réponses mentionnées sont à la demande d'une tierce personne « sécurité sociale »[738] ; « mon avocat »[739] ; « ami médecin »[740] ; « anesthésiste »[741], ou suite à un problème de santé, « diabète »[742], « problème cardiaque »[743], « pour hypertension arterielle »,[744] mais également en raison des doutes lié au retrait du Mediator® « Suite à l'affaire mediator et ses doutes »[745].

---

[731] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/026.
[732] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/050.
[733] Identification du questionnaire de l'usager : H/G1/065.
[734] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/060.
[735] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/001.
[736] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/112.
[737] Il s'agit de 9 usagers du groupe 1 et 8 usagers du groupe 2.
[738] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/015.
[739] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/047.
[740] Identification du questionnaire de l'usager : H/G1/051.
[741] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/044.
[742] Identification du questionnaire de l'usager : H/G2/077.
[743] Identification du questionnaire de l'usager : H/G2/042.
[744] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/087.
[745] Identification du questionnaire de l'usager : H/G2/045.

Figure 5.40. Élément ayant entraîné la première consultation des usagers enquêté chez un cardiologue[746].

La part la plus importante d'usagers interrogés est suivie depuis les années 2000 par son cardiologue (Figure 5.41).

Figure 5.41. Période depuis laquelle les usagers du Mediator® sont suivis par leurs cardiologues actuels[747].

On constate que la majorité (plus de 52%) des usagers enquêtés est suivie par un cardiologue avant 2009, soit avant le retrait du Mediator®.

[746] Nombre d'usagers concernés = 47.

[747] Nombre d'usager concernés = 126.

3. « Il est dans votre salle d'attente »[748] : la réalité de la patientèle sous Mediator® pour un échantillon de cardiologues et leur avis sur la molécule.

65, 90% des cardiologues interrogés déclarent avoir eu des patients sous Mediator®. Parmi eux, 7 n'ont pas été en mesure de déterminer le nombre de leurs patients qui faisaient usage de cette molécule. Pour les autres cardiologues ayant déclaré avoir des patients sous Mediator®, ils avaient en moyenne 38 patients sous Mediator®, la médiane se situant à 25 patients. Les ¾ des cardiologues avaient au maximum 50 patients sous Mediator® (Figure 5.42).

Figure 5.42. Répartition des estimations du nombre de patients sous Mediator® pour les cardiologues interrogés[749].

Au minimum ils ont indiqué avoir 2 patients et au maximum 350. Cette valeur semble aberrante par rapport au reste de l'échantillon elle a été donnée par un cardiologue ayant une activité mixte effectuant en moyenne 100 consultations par semaine dans une ville de moins de 200 000 habitants située dans en Seine-Maritime (76) d'autant que ce département comptait 5343 usagers du Mediator® (soit 0,419% de la population de ce département) durant la période 2008 – 2010 d'après les données du SNIIRAM déjà présentées dans le chapitre 3 et qu'il y a une centaine de cardiologues dans ce département[750]. En supposant une répartition équitable, cela

[748] Publicité Servier de 1976.

[749] Nombre de cardiologue = 173.

[750] D'après les données de la DREES : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/professions-de-sante-et-du-social/la-demographie-des-professionnels-de-sante/la-demographie-des-medecins-rpps/article/la-demographie-des-medecins-rpps Il y avait 102 cardiologues en Seine Maritime en 2013 et 107 en 2015.

fait un peu plus de 50 patients usagers du Mediator®. Il est probable qu'il s'agisse ici d'une erreur de saisie.

Par ailleurs, les données publiées estiment qu'un patient sur 1000 exposés au Mediator® développe une valvulopathie médicamenteuse sévère[751], ainsi, certains cardiologues ont pu ne pas rencontrer de patients porteurs de cette pathologie dans leur pratique.

L'avis concernant les médicaments présents sur l'ordonnance du patient peut varier selon les médecins, notamment lorsqu'ils ne sont amenés que très rarement à prescrire la molécule en question, comme nous l'avons indiqué dans le chapitre 3. D'après notre enquête auprès de cardiologues, ceux-ci ont été peu nombreux à prescrire ce médicament, pour rappel voici le tableau (Tableau 5.6).

Tableau 5.6. Les cardiologues et la prescription de Mediator®.

	Oui	Non	Incertain
Prescrit du Mediator®	4,05%	94,22%	1,73%
Represcrit du Mediator®	6,36%	86,13%	7,51%
Prolongé une ordonnance de Mediator®	24,86%	58,38%	16,76%

On constate que la prescription de Mediator® par les cardiologues interrogés est marginale : seuls 4,05% des cardiologues ayant répondu au questionnaire déclarent en avoir prescrit, 6,36% en ont represcrit du Mediator® à des patients qui avaient déjà suivi une cure de Mediator® précédemment[752] et 24,86% ont prolongé une ordonnance de Mediator®. Un cardiologue explique que :

> « Le Mediator m'avait été présenté comme un "regulateur métabolique". N'ayant jamais entendu parler de cette classe pharmacologique, je me suis abstenu de toute prescription »[753].

[751] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN, J.-P. FAGOT, A. NEUMANN, D. SIMON, P. RICORDEAU, J.-L. MONTASTRUC et H. ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease », *op. cit.*, p. 1262.

[752] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, *op. cit.*, p. 45. « Enfin à ce même 16 juillet 1974, l'administration notifie à la firme que conformément à la réglementation des substances vénéneuses le MEDIATOR® sera soumis au régime du tableau C, soit la liste II des substances à risque actuelles exigeant une prescription médicale initiale obligatoire mais permettant un renouvellement de l'ordonnance lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit. »

[753] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 112

Comme certains autres cardiologues de l'enquête, ils ne se sentaient pas concernés par la prescription de ce type de médicament.

S'ils sont peu nombreux à déclarer l'avoir prescrit, 31,22% des cardiologues interrogés ont interrompu une prescription de Mediator®. Les motifs de cette déprescription sont multiples et ont été regroupés par catégories dans la liste suivante (le nombre de cardiologues ayant indiqué ce motif est indiqué entre parenthèses) :

- Inefficacité (8) parfois couplée avec la notion de danger potentiel (5) / idée d'une balance bénéfice risque (3)
- Inutilité (28) face au coût du traitement (1)
- Volonté de réduire l'ordonnance / « simplifier le traitement » / éviter la « surmédication »(4)
- En raison des risques d'HTAP ou de valvulopathie ou de la survenue d'une pathologie (7) / survenue d'autres effets secondaires : « Diarrhée, anorexie »(1)
- En raison de la parenté avec l'Isoméride® (2)
- En raison d'autres traitements jugés plus efficaces (2)
- Suite à la lecture de la revue *Prescrire* (3)
- En raison des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (2)

Cette notion d'utilité et d'efficacité du Mediator® apparaît néanmoins comme variable sur l'ensemble de l'échantillon. En effet la perception de ce médicament et son utilité n'est pas totalement homogène sur l'ensemble des cardiologues interrogés. De plus, on constate (Figure 5.43) que cette variabilité peut être dépendante des cardiologues selon leur période de formation.

Figure 5.43. Avis des cardiologues enquêté concernant l'utilité du Mediator® selon la période d'obtention de leur diplôme[754].

Ces résultats sont issus d'une question à choix multiples. On y observe que pour les cardiologues de l'enquête diplômés durant les années 2000, le Mediator® est très largement perçu comme un médicament inutile (pour 97,06%) tout en étant anodin pour 47,06% des cardiologues interrogés. On constate le même phénomène dans une moindre mesure pour les cardiologues diplômés durant la décennie précédente. La part la plus importante de cardiologue considérant ce médicament comme utile se situe dans la période 1970 – 1979, tout comme la part la plus faible de cardiologues estimant qu'il s'agit d'un médicament dangereux, cette période étant la plus proche de la mise sur le marché de cette molécule.

La part de cardiologues interrogés estimant que le médicament a été mal employé est relativement constante pour toutes les périodes, se situant aux alentours des 20% sauf pour les cardiologues diplômés dans les années 1990 où elle est un peu plus faible (l'échantillon des cardiologues diplômés après 2010 étant très faibles il est difficile de conclure sur ce point).

[754] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Enfin, la part des cardiologues interrogés ne connaissant pas le Mediator® augmente au fur et à mesure des décennies d'obtention du diplôme.

Les autres éléments renseignés par les cardiologues concernant le Mediator® concerne les éléments relatifs aux indications de prescription tels que « anti diabétique »[755], « pour les triglycérides »[756], mais aussi l'initiation de la prescription comme ceux qui précisent qu'ils ne l'ont jamais prescrit : « jamais prescrit »[757], « je ne l'ai jamais prescrit moi-même »[758] ou que ce médicament a été prescrit par un autre médecin :

> « médicament de prescription non cardiologique, parfois diabétologique,
> je n'interférais pas avec la prescription, je ne l'arretais pas »[759].
> « traitement antidiabétique instauré par MG ou endocrinologue »[760].

Les connaissances concernant ce médicament sont également soulignées (« peu de connaissances sur le produit »[761]) celui-ci étant également considéré comme « totalement absent de l'enseignement de pharmacologie à la faculté »[762].

Un cardiologue indique son « mauvais rapport bénéfice/risque »[763] alors un confrère estime qu'il n'est « Pas très efficace. assez bien supporte. en fait peu d experience »[764].

Ces éléments témoignent du fait que l'avis sur ce médicament est loin d'être unanime au sein de la population étudiée. L'avis concernant cette molécule ne peut pas être écarté du questionnement relatif aux conditions de reconnaissances des effets indésirables imputables au Mediator® durant sa commercialisation. Ces résultats montrent d'une part qu'un certain nombre de cardiologues interrogés considèrent qu'un médicament puisse être anodin, mais également ne remettent pas en cause le fait qu'un médicament considéré comme « inutile » puisse être commercialisé.

---

[755] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 267.
[756] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 53.
[757] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 119.
[758] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 120.
[759] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 279.
[760] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 362.
[761] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 113.
[762] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 125.
[763] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 89.
[764] Identification du questionnaire du cardiologue : n° 76.

La majorité des cardiologues interrogés indiquent connaître les indications de prescription du Mediator® (Figure 5.44).

Figure 5.44. Pourcentage des cardiologues interrogés déclarant connaître les indications de prescription du Mediator® selon leur période de formation[765].

On constate que les cardiologues formés dans les années 2000 concentrent la part la moins importante déclarant connaître les indications de prescriptions, alors qu'ils représentaient la part la plus importante considérant qu'il était inutile. Ainsi, cette situation laisse apparaître que leur avis sur ce médicament n'est pas nécessairement lié à la connaissance de ces indications de prescription.

Les indications de prescriptions sélectionnées (possibilité de cocher plusieurs cases) par les cardiologues ayant indiqué connaître ces indications sont représentées selon la période d'obtention de leur diplôme dans la Figure 5.45 de manière plus détaillée que dans le chapitre 3.

[765] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Figure 5.45. Indications de prescription déclarées par les cardiologues interrogés ayant obtenu leur diplôme durant la période de commercialisation de la molécule[766].

Rappelons ici que les indications de prescription du Mediator® ont fluctué au fil des ans comme cela a été présenté dans le chapitre 2. Au moment de son retrait en 2009, il était autorisé comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » depuis la dernière modification effectuée en 2007. On observe globalement les mêmes tendances indépendamment de la période d'obtention du diplôme des cardiologues interrogés, à savoir que la majorité des cardiologues de l'enquête ayant exercé durant la période de commercialisation de la molécule ont indiqué « diabète » (plus de 75%), environ la moitié a indiqué « hypertriglycéridémie » et environ ¼ estime que ce médicament avait pour indication le surpoids. Ce dernier point est intéressant dans la mesure où cette molécule n'a jamais détenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) comportant une mention relative au traitement du surpoids, mais a, en revanche, été prescrite en dehors de son AMM pour ses propriétés anorexigènes. Comme le rappelle ce cardiologue ayant déprescrit le Mediator® :

> « Car il m'arrivait de convaincre certains patients que prendre des médicaments hors AMM n'était pas raisonnable, or l'usage du médiator pour maigrir sévissait de façon endémique en Provence »[767].

[766] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

[767] Identification du questionnaire du cardiologue : n°235.

Intégrant ainsi la notion de responsabilité de l'usager du Mediator® dans la prescription de la molécule.

On observe que les seuls cardiologues indiquant l'indication « hypercholestérolémie » sont ceux diplômés dans les années 1970 et 1980. Si l'on se réfère à l'évolution des indications de prescriptions du Mediator®, on observe qu'au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® les indications comportaient le traitement des « troubles du métabolisme, troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes, troubles du métabolisme des lipides, troubles du métabolisme des glucides ». De même, la première modification de l'AMM en 1979, effective jusqu'en 1987 comportait :

> Le traitement des « hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte isolées ou associées, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ou lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés ; la poursuite d'un régime est toujours indispensable » ainsi que l'indication d' « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale »[768].

Ainsi, l'indication concernant le traitement des troubles des lipides, renommés « hypercholestérolémie » en 1979 était effective au moment de la formation des cardiologues diplômés dans les années 1970 et 1980, cela pourrait expliquer pourquoi respectivement 15,38% et 11,48% des cardiologues interrogés durant ces périodes ont renseigné cette indication.

Ces résultats mettent en exergue inadéquation qui peut exister entre les indications théoriques dont les cardiologues ont connaissance et les indications réelles.

Pour 46,82% des cardiologues interrogés, le Mediator® avait une parenté particulière avec d'autres médicaments. Les médicaments cités sont les suivants :

- Isoméride® (45)
- Isoméride® et Pondéral® (3)
- Pondéral® (1)
- Fenfluramine / Dexfenfluramine / famille des fenfluramines (2)
- Amphétamines / amphétaminiques (13)
- « Dérivés amphétamine » / « Dérivés amphétaminiques » (3)
- Anorexigènes / « Anorexygènes » (5) ; Coupe faim (2)
- Antidépresseurs (2)

[768] Voir Encadre 2.1

- « Dérivés ergot de seigle » (1)
- « Plusieurs » (1)
- Sérotoninergiques (2)
- « Les ADO » [anti-diabétiques oraux] (1)
- « Les coupes faim à base de thyroxine, diurétiques et amphétamines » (1)

Ainsi, près de 43% des cardiologues interrogés ont indiqué que le Mediator® avait une parenté avec l'amphétamine et ses dérivés sans pour autant que cette indication soit homogène. Cependant, il est difficile de savoir si ces éléments relèvent de la connaissance des cardiologues avant le retrait du Mediator® ou bien d'une reconstruction *a posteriori* pouvant notamment être induite par la construction du questionnaire qui fait apparaître les questions sur le Mediator® juste après celles concernant l'Isoméride®.

B. Reconnaître le patient malade du Mediator® : de la confusion à la reconnaissance sur les valvulopathies médicamenteuses

À partir des éléments présentés dans ce chapitre, il convient de tenter de comprendre les mécanismes ayant rendu possible la non-reconnaissance des valvulopathies imputables au benfluorex par une large majorité de cardiologues durant les 33 ans de sa commercialisation.

1. La valvulopathie de type « restrictif »

Une valvulopathie de type restrictif est, comme son nom l'indique, une pathologie touchant les valves du cœur qui aura pour conséquence d'en réduire la mobilité. Il a été demandé aux cardiologues de citer quelles étaient pour eux les causes à évoquer face à un cas d'insuffisance mitrale de type restrictif. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5.7, les termes employés pour les différentes pathologies variaient selon les cardiologues, le terme le plus récurent ou le plus compréhensible (sans acronyme) pour une même pathologie a été choisi pour plus de clarté.

Tableau 5.7. Les causes que les cardiologues déclarent évoquer devant un cas d'insuffisance mitrale de type restrictif avant 2009/2010.

Pathologies	Nombre de cardiologues
Rhumatismale	109
Ischémique / Post infarctus du myocarde	65
Médicamenteuse	37
Dystrophie / Dégénérative	27
Carcinoïde	11
Cardiopathie/cardiomyopathie hypertrophique/dilaté	10
Post-radiothérapie	6
Calcification de l'anneau	5
Inflammatoire (lupus)	4
Remaniement de l'anneau	3
Vieillissement	3
Maladie de Barlow / prolapsus valvulaire mitral	2
Endocardite infectieuse	2
Rétrécissement mitral	2
Toxique / drogue	2
Amylose	1
Chirurgicale	1
Collagénose	1
Congénitale	1
Dilatation de l'anneau	1
Éosinophile	1
Fonctionnelle	1
Autres réponses	
Inconnue	1
Ne sais pas	1
Toutes	1
Aucune	2

D'après ce tableau, nous observons que 109 cardiologues (soit plus de 63% de l'échantillon), évoquaient la cause rhumatismale face à cette situation. La seconde étiologie la plus fréquemment citée par les cardiologues est la valvulopathie ischémique ou post-infarctus du myocarde par 65 cardiologues (soit un peu plus de 37%).

Si l'on se concentre sur les causes évoquées, les valvulopathies que l'on choisit de regrouper sous le terme de « médicamenteuses » sont citées par 37 cardiologues, sous différentes appellations récurrentes : « médicamenteux/se », « anorexigènes », « médicamento-toxique », « pharmacologique », « iatrogènes », ainsi que des formulations plus individuelles : « benfluorex

et toute une liste de molécules sur mon bureau », « un anti-parkinsonien », « anti-dopaminergiques », « ATCD [antécédent] toxique ('coupe-faim') », « dérivés de l'ergot », « amphétamines », « médiator ».

Il est important de noter que quelques commentaires retiennent particulièrement l'attention. En effet, on observe des tendances différentes chez certains cardiologues concernant la capacité à identifier une valvulopathie médicamenteuse avant 2009. Pour un cardiologue, l'identification de ce type de valvulopathie n'était pas celle qui lui venait à l'esprit :

> « Personnellement, je n'ai jamais pensé à une atteinte médicamenteuse de type médiator ou équivalent à cette époque, alors que j'ai été confronté à au moins un cas quasi certain »[769].

Pour d'autres, il était tout à fait possible d'évoquer cette étiologie :

> « Notez bien que la possibilité de valvulopathie était signalée dans le Vidal bien avant 2009 »[770]
> « Les premières publications sur les effets valvulaires du médiator ne datait pas de 2009 !!! Mais avant ! »[771]

Rappelons ici qu'en dépit du fait que la cause médicamenteuse soit déclarée par 37 cardiologues comme ayant été évoquée dans les situations d'insuffisances mitrales restrictives, seuls deux cardiologues l'avaient indiquée dans les autres types d'insuffisances mitrales dans la question où ils étaient amenés à évaluer la fréquence des valvulopathies.

Un autre type de pathologies est particulièrement troublant. Il s'agit de l'insuffisance valvulaire « dégénérative-fibreuse » qui n'est pas répertoriée dans les manuels et pourrait s'apparenter à ce qui est décrit dans le cas des atteintes rhumatismales sur lesquelles des éléments plus détaillés seront présentés par la suite.

De plus, face à un tableau d'insuffisance mitrale « restrictive » d'interprétation difficile, les cardiologues n'ont demandé que rarement un autre avis (pour 56,65% des cardiologues), 30,06% n'ont jamais sollicité un confrère. Seuls 12,72% déclarent l'avoir souvent effectué et

---

[769] Identification du questionnaire du cardiologue : n°193.
[770] Identification du questionnaire du cardiologue : n°351.
[771] Identification du questionnaire du cardiologue : n°355.

0,58% l'ont très souvent effectué. Cette démarche est effectuée plus souvent par les cardiologues ayant une activité mixte ou hospitalière.

Figure 5.46. Part des cardiologues ayant sollicité l'avis d'un confrère face à un cas d'insuffisance mitrale « restrictive » d'interprétation difficile[772].

Les raisons évoquées précédemment concernant le recours à l'avis d'un confrère sont encore une fois appuyées, à savoir que le travail en équipe facilite la discussion collégiale et le recours à l'avis d'une tierce personne.

2. Les valvulopathies rhumatismales vues par les cardiologues

Comme cela a été montré précédemment pour une majorité des cardiologues interrogés, les valvulopathies sont exceptionnelles ou rares. Néanmoins, on constate une perception différente de leur fréquence selon la période de formation des cardiologues : plus ils ont été formés récemment, plus la part de ceux qui l'estime fréquente est importante.

Par ailleurs, il s'agit de la cause principale que les cardiologues évoquent devant un tableau d'insuffisance mitrale restrictive. Il semble important de faire un point plus précis sur cette pathologie et son diagnostic.

Un des éléments permettant d'étayer le diagnostic de valvulopathie rhumatismale (Figure 5.47) est principalement celui de la survenue d'un rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance, et ceci de manière quasi unanime pour l'ensemble des cardiologues, indépendamment de leur période de formation, avec une part légèrement plus faible pour les cardiologues formés dans les années 1970 et ceux formés dans les années 1990.

[772] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Le fait d'avoir eu des angines à répétition est un élément un peu moins probant, mais recherché tout de même par une large majorité de cardiologues, avec une part nettement plus importante pour les cardiologues formés à partir des années 1990.

Figure 5.47. Fréquences des éléments permettant d'étayer le diagnostic de valvulopathie d'origine rhumatismale selon les périodes de formation des cardiologues[773].

Les autres causes évoquées sont l'atteinte polyvalvulaire (par 17 cardiologues toutes époques confondues), l'origine géographique du patient (pour 5 cardiologues), la durée de connaissance du souffle en question (pour 5 cardiologues), les éléments d'aspect (pour 3 cardiologues « aspect échographique », « aspect de la mitrale », « calcifications commissurales », « RM [rétrécissement mitral] »), la survenue d'autres pathologies « scarlatine », « néphropathie », « fièvre inexpliquée prolongée » et de leur traitement « traitement antibiotique injectable, corticothérapie »(pour 4 cardiologues), les éléments d'examens biologiques (pour 2 cardiologues) et d'examen du dossier du patient notamment son carnet de santé. Enfin, la cause médicamenteuse est également évoquée par deux cardiologues : « médicament » et « s'il a pris

[773] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

du mediator ». Ces deux cardiologues ont été respectivement formés dans les années 1990 et dans les années 1980. Ceci pourrait être interprété comme un épiphénomène, en réalité cela traduit surtout d'une assimilation entre la valvulopathie médicamenteuse et la valvulopathie rhumatismale.

Par ailleurs, on observe (Figure 5.48) qu'une part importante des cardiologues interrogés estiment qu'une valvulopathie rhumatismale peut être restrictive « pure » (sans rétrécissement valvulaire significatif associé. Ce résultat est surprenant dans la mesure où la valvulopathie rhumatismale se définit justement comme ayant un rétrécissement valvulaire associé. Et perception augmente légèrement selon que les cardiologues soient formés récemment ou non (si l'on ne considère pas les cardiologues formés après 2010, car ils ne sont que 5).

Figure 5.48. Possibilité qu'une valvulopathie rhumatismale soit restrictive « pure » selon l'année de formation des cardiologues interrogés[774].

Par ailleurs, on constate une variation de l'importance accordée aux calcifications pour orienter le diagnostic de valvulopathie rhumatismale (Figure 5.49).

[774] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Figure 5.49. Importance de la présence de calcification pour orienter le diagnostic de valvulopathie rhumatismale selon les cardiologues interrogés[775].

On observe plusieurs tendances. Pour les cardiologues formés dans les années 1970, la présence de calcifications est importante puisqu'aucun des cardiologues interrogés n'a indiqué les modalités de réponse « plutôt non » ou « non manifestement ». Pour les cardiologues formés dans les années 1980, 2000 et après 2010, la proportion de « plutôt oui » et « oui manifestement » reste importante, même si elle diminue. En effet, la proportion cumulée avoisine les 60% pour ces trois groupes. Ce qui est surprenant c'est le résultat observé pour les cardiologues formés dans les années 1990. En effet, ceux-ci ont répondu majoritairement « plutôt non » (62,75%). Même s'il ne s'agit pas ici de dire catégoriquement que ce cet élément n'est pas important, cela témoigne tout de même d'une autre considération des signes associés à cette pathologie.

Ces écarts mettent en avant une différence de perception des signes associés aux valvulopathies rhumatismales selon les périodes de formation.

3. De la valvulopathie rhumatismale à la valvulopathie médicamenteuse

Pour les cardiologues interrogés, le fait d'évoquer une possible cause médicamenteuse devant une valvulopathie atypique / inexpliquée était plutôt rare et pour certains, cette cause n'était jamais évoquée (Figure 5.50). Néanmoins, les cardiologues du groupe B possèdent une

[775] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

part plus importante de cardiologues qui ont « souvent » évoqué cette cause (16,83% contre 8,33% pour le groupe A). Ceci peut être dû au décalage temporel des réponses des deux sous-échantillons. En effet, entre 2012 et 2015, la médiatisation ainsi que l'information professionnelle disponible pour les professionnels de santé a beaucoup évolué, permettant peut-être aux cardiologues d'avoir le sentiment d'avoir plus évoqué cette cause, même si la différence n'est pas très importante.

Figure 5.50. Fréquence d'évocation de la cause médicamenteuse par les cardiologues interrogés devant une valvulopathie atypique / inexpliquée[776]

Les cardiologues sont partagés lorsqu'il s'agit de terminer s'il était possible selon eux de détecter les pathologies valvulaires médicamenteuses avant 2009. En effet, on constate qu'environ la moitié des cardiologues formés avant les années 2000 estime qu'il était possible de détecter les valvulopathies médicamenteuses alors que la part des cardiologues formés à partir des années 2000 pensant que c'était possible avoisine les 60% (Figure 5.51).

[776] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 5.51. Répartition des cardiologues interrogés estimant qu'il était possible de détecter les valvulopathies médicamenteuses avant 2009 selon la période d'obtention du diplôme[777].

On constate par ailleurs que les cardiologues diplômés dans les années 1990 sont ceux qui estiment le moins que cette détection était possible alors qu'ils sont ceux qui ont estimé avoir le plus évoqué cette étiologie devant une valvulopathie atypique ou inexpliquée, ceux-là mêmes qui avaient la part la plus importante de valvulopathies mitrales atypiques, plus de 13% ayant répondu « assez souvent » à cet item. Les cardiologues diplômés après les années 2000 estiment plus que les autres qu'il était possible de détecter ces pathologies avant 2009, une explication possible est que ce phénomène peut être dû au fait qu'où ils ont exercé après les premières publications concernant les valvulopathies médicamenteuses et surtout après le retrait des fenfluramines.

Certains cardiologues (le nombre de cardiologues interrogés ayant renseigné cet item est indiqué entre parenthèses) indiquent qu'il était possible de détecter les valvulopathies médicamenteuses en raison de celles induites par les anorexigènes (7) / l'Isoméride® (6) ou les anti-parkinsiniens (3). Pour d'autres il y avait une absence d'information (3) et de publications considérées comme « rares plutôt confidentielles ».

[777] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Les cardiologues interrogés évoquent la rareté de cette pathologie (2) et la difficulté à faire le lien entre médicament et valvulopathie (1), mais également le fait que cela n'était pas automatique :

> « Oui en théorie, mais en pratique courante on n'y pensait pas ou c'était tellement rare (croyait t on) que ce n'était pas un diagnostic souvent évoqué »[778].

Pour un cardiologue ce n'est pas tant la question de la possibilité d'étiqueter une valvulopathie comme médicamenteuse que son incidence qui entre en jeu :

> « C'était possible puisqu'au moins un cardiologue y a pensé bien avant 2009 mais le souci de l'étiologie ne s'imposait pas, car la grande majorité de ces fuites n'avaient pas de retentissement et donc ne relevaient pas d'un traitement spécifique »[779].

Il est certain que les cardiologues interrogés sont loin d'être unanimes. S'ils estiment qu'il était possible de voir cette pathologie dans leur pratique, ils ne sont que deux à indiquer l'avoir identifiée formellement.

4. Les connaissances des cardiologues de l'enquête concernant l'Isoméride

Seuls quatre des cardiologues interrogés n'avaient pas connaissance de l'Isoméride® avant 2009 dont deux diplômés à partir de 2010. Ainsi, la quasi-totalité des cardiologues interrogés a déclaré avoir eu connaissance de cette molécule.

Lorsqu'il s'agit pour eux de déterminer à quel moment ils ont eu connaissance des complications cardiovasculaires de cette molécule, on constate des différences selon leurs périodes de formation (Figure 5.52).

[778] Identification du questionnaire du cardiologue : n°193.

[779] Identification du questionnaire du cardiologue : n°235.

Figure 5.52. Période durant laquelle les cardiologues interrogés ont eu connaissance des complications cardiovasculaires de l'Isoméride® selon le moment où ils ont obtenu leur diplôme[780].

Pour les cardiologues ayant obtenu leur diplôme à partir des années 2010 il n'est pas surprenant qu'ils aient eu connaissance des effets iatrogéniques de l'Isoméride® après son retrait. Ceux-ci sont certes peu nombreux, mais ceux-ci ont entamé leur formation au début des années 2000 et ont été ainsi informé soit durant leur formation, soit lors du retrait du Mediator® ou encore, on peut supposer dans le suivi d'un patient exposé par exemple. À noter par ailleurs qu'il est peu probable qu'ils aient été informés par les médias avant de commencer leurs études de médecine dans la mesure ou le retrait de ce médicament est resté peu médiatisé.

On constate que les cardiologues interrogés diplômés dans les années 1980 et 1990 sont ceux qui ont le plus eu connaissance de ces effets avant le retrait de la molécule ainsi qu'au moment du retrait. Ces derniers étaient donc à l'époque de jeunes cardiologues ayant au maximum 17 ans d'exercice. Ils sont peu nombreux à l'avoir appris tardivement.

Les cardiologues ayant participé à l'enquête et diplômés dans les années 1970 estiment avoir été informés plus massivement au moment du retrait.

Pour les cardiologues en exercice au moment du retrait, ces résultats, même s'ils ne se revendiquent pas représentatifs de l'ensemble de la population des cardiologues, soulèvent néanmoins une interrogation concernant la communication au sujet du retrait d'un

[780] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

médicament et sa réception par les professionnels de santé, qu'elle soit effectuée par le laboratoire commercialisant la molécule, informant les professionnels du retrait de marché d'une molécule, ou bien de la part de l'agence du médicament.

Seuls 12 cardiologues interrogés déclarent ne pas avoir entendu parler du retrait de l'Isoméride® dont 9 diplômés après 1990.

Il a été demandé aux cardiologues d'indiquer selon eux, pourquoi l'Isoméride® avait été retiré par une question à choix multiple (Figure 5.53).

Figure 5.53. Raison pour laquelle l'Isoméride® a été retiré du marché d'après les cardiologues interrogés, en fonction de la période d'obtention de leur diplôme[781].

Les cardiologues interrogés diplômés après 2010 ont tous indiqué que l'Isoméride® avait été retiré, car il causait de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et quasiment tous, car il causait des valvulopathies.

Pour les cardiologues interrogés et formés avant 2010, la part estimant que l'Isoméride® a été retiré en raison de l'HTAP se situe entre 85 et 91 % avec un pic à plus de 90% pour ceux diplômés dans les années 1980 et 1990. Ainsi, concernant l'HTAP, l'avis des cardiologues est plutôt homogène. Pour ce qui est des valvulopathies en revanche, les résultats sont plus diffus. Les cardiologues interrogés ayant obtenu leur diplôme durant les années 1980 sont ceux qui ont le plus évoqué cette cause, cependant ils ne sont que 47,83% soient un peu plus de 12 points d'écart

[781] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

avec les cardiologues de la décennie précédente. On constate ensuite pour les deux décennies suivantes une diminution du nombre de cardiologues qui pensent que cette pathologie a entraîné le retrait de marché de cette molécule. On observe une disparité concernant la connaissance de la toxicité de l'Isoméride® sur les valves du cœur avec seulement 17,65% des cardiologues diplômés durant les années 2000 indiquant cette cause. Les cardiologues ne sachant pas répondre à cette question sont très rares. Les autres causes évoquées par les cardiologues interrogés sont « d'autres complications » sans plus de précisions, « effet teratogene » et enfin « mauvais rapport bénéfice / risque ».

Les cardiologues interrogés n'ont, pour la majorité d'entre eux, jamais évoqué un lien avec un médicament devant une valvulopathie, avant 2009 (Figure 5.54).

Figure 5.54. Part des cardiologues interrogés ayant ou non évoqué un lien avec un médicament devant une valvulopathie avant 2009 selon la période d'obtention de leur diplôme[782].

Si pour les cardiologues diplômés dans les années 1970, 1980,1990 et après 2010 la part des cardiologues déclarant avoir évoqué un lien avec un médicament devant une valvulopathie avant 2009 est relativement constante et se situe aux alentours de 40%, on observe que pour les cardiologues formés dans les années 2000 cela est moins fréquent puisque seulement 32,35% déclarent avoir évoqué ce lien. Ceci est d'autant plus surprenant qu'ils estimaient à près de 64% qu'il était possible de détecter les valvulopathies médicamenteuses avant 2009.

[782] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

Figure 5.55. Médicaments pouvant être incriminés dans la survenue d'une valvulopathie d'après les cardiologues interrogés et selon leur période d'obtention de diplôme.

Parmi les autres causes évoquées par les cardiologues, on peut noter les amphétamines et leurs dérivés dont on retrouve les catégories suivantes (le décompte des cardiologues ayant indiqué cela en commentaire libre est entre parenthèses) :

- Amphétamines et dérivés (14)
  - Amphétamines (4)
  - Fenfluramine (2)
  - Isoméride® (1)
  - Pondéral® (2)
  - Mediator® (2)
  - Benfluorex (1)
  - Anorexigènes (2)
- Anti-parkinsonien / Célance® (10)
- Ergotamine / ergot de seigle / anti-migraineux (4)
- Médicaments sérotoninergiques (2)
- « Plusieurs médicaments » (1)
- « Analyse serrée de l'ordonnance » (1)

Seuls 22 des cardiologues ayant participé à l'enquête ont indiqué d'autres médicaments pouvant être incriminés dans la survenue d'une valvulopathie avant 2009. Plusieurs

cardiologues ont évoqué différents médicaments parfois la combinaison de plusieurs médicaments, soit issus de différentes familles de molécules par exemple « antiparkinsoniens, autres amaigrissants, antimigraineux », « ergotamine,ponderal », « benfluorex, antiparkinsonines », soit de la même famille « isomeride, médiator pondéral », « tous les anorexègènes et amphétamines ». Lorsqu'il s'agissait de la même famille, le type de molécules citées était des amphétamines ou ses dérivés. On constate également que les cardiologues évoquent dans certains cas une famille ou un type de molécule, le nom commercial d'un médicament et plus rarement la dénomination commune internationale.

Pour les cardiologues ayant participé à l'enquête, les zones géographiques les plus touchées par les valvulopathies dues à l'Isoméride® étaient massivement les États-Unis (Figure 5.56). Cela peut s'expliquer par la très forte médiatisation du retrait des fenfluramines aux États-Unis, ayant conduit par ricochet au retrait en France de ces molécules comme nous l'évoquions dans le chapitre 4.

On constate que pour les cardiologues interrogés, diplômés durant les années 2000, la France était peu concernée, car seuls 23,53% ont renseigné cette zone géographique. Au regard de l'analyse des réponses précédentes, il apparaît que c'est dans cette même population que le lien entre valvulopathie et médicament a été le moins évoqué et qu'ils ne sont que 17,65% à avoir indiqué que l'Isoméride® a été retiré du marché, car il causait des valvulopathies.

Figure 5.56. Estimation par les cardiologues interrogés des zones géographiques les plus touchées par les valvulopathies dues à l'Isoméride® en fonction de la période d'obtention de leur diplôme[783].

Seuls 27,74% des cardiologues interrogés ont sélectionné les 3 propositions à savoir que les zones les plus concernées étaient l'États-Unis, l'Europe et la France. Les résultats de permettent pas de savoir si les cardiologues ont interprété la proposition « L'Europe » comme d'autres pays que la France ou bien s'ils ont indiqué l'Europe pour les autres pays Européens. Ce qu'il est possible de déterminer c'est que 24,28% ont indiqué que la France avait été concernée mais pas l'Europe et que 15,03% estiment que l'Europe est concernée mais pas la France. 10,40% des cardiologues de l'enquête estiment que seulement l'Europe était concernée et pas la France ou les États-Unis. Pour 62,43% des enquêtés, seuls les États-Unis étaient concernés. Enfin pour seulement 2 cardiologues, aucune de ces zones géographiques n'était concernée pas les valvulopathies dues à l'Isoméride®.

C. Une pathologie invisible pendant plus de 30 ans ?

Pour les cardiologues interrogés, les critères d'imputabilité du Mediator® concernant les valvulopathies sont divers (le nombre de cardiologues de l'enquête ayant indiqué cet élément est indiqué entre parenthèses). Le critère le plus évoqué par les cardiologues est le caractère restrictif de la valvulopathie (46) certains ont mentionné que cela concernait essentiellement la valve mitrale (2) ou qu'il s'agir d'une atteinte isolée sans mention du type de valve (1) alors que pour d'autre il s'agit plutôt d'une atteinte polyvalvulaire (7) ainsi que le couplage avec une hypertension artérielle pulmonaire (5). L'avis des cardiologues interrogés diverge sur la présence (2) ou l'absence (1) d'une sténose. L'aspect modifié est également un critère qu'il s'agisse d'une épaisseur augmentée des valves (9) ou diminuée (3), entraînant une fuite ou un défaut de coaptation (7), une absence de calcification (5) ou de fusion commissurale (1) permet également d'orienter le diagnostic. D'une manière générale, l'aspect échographique est évoqué sans plus de précision par certains cardiologues interrogés (26). De même, pour certains cardiologues, l'imputabilité passe nécessairement par l'étude anatomopathologique post-chirurgie de

[783] Nombre de cardiologues formés entre 1970 – 1979 = 14, entre 1980 – 1989 =69, entre 1990 – 1999 = 51, entre 2000 et 2009 = 34, après 2010 = 5.

remplacement valvulaire (6). La parenté avec les valvulopathies rhumatismales est également évoquée (6).

Le lien avec le Mediator® est également évoqué par les cardiologues interrogés, qu'il s'agisse de la prise du médicament en elle-même (11) et parfois son dosage (5) ainsi que la notion de durée d'exposition à la molécule (30) avec parfois une temporalité explicite : entre 2 et 3 mois (5), 6 mois (1) ou 2 ans (4) d'exposition.

Le caractère atypique de la valvulopathie (7) ou le fait qu'il n'y ait « rien d'autre » (14) pour expliquer la survenue de la valvulopathie permet à certains cardiologues d'évoquer une cause médicamenteuse.

L'importance de ces critères est également évaluée par certains cardiologues interrogés. Si certains estiment qu'il n'y a aucun critère spécifique (3), que le diagnostic est difficile ou douteux (7) ou encore que les critères sont « faibles » (3) sans plus de précisions :

> « Il est impossible d'imputer le Mediator® dans une valvulopathie sauf chez des gens très jeunes sans aucun antécédent cardio-vasculaire ni aucun atcd [antécédent] familial de valvulopathie… et encore, aucune lésion n'est spécifique »[784].

D'autres estiment que l'imputabilité est « indiscutable (1) ou forte (3) sans autres éléments.

La rareté de la pathologie est également mise en avant par certains (2) estimant parfois que cette pathologie est « surestimée » (1).

L'âge du patient est également pris en compte pour certain (4). En effet, si le patient est jeune, pour ces cardiologues, il est plus simple d'évoquer une cause médicamenteuse. De même, l'histoire du patient est également prise en compte, à savoir le bilan cardiaque avant la prise du médicament (7). Cet élément n'est valable que si le patient a déjà consulté un cardiologue. Or, il apparaît, comme nous l'évoquions précédemment que seuls 28,68% des usagers interrogés ont consulté un cardiologue avant d'entamer leur traitement, même si ces données sont à prendre avec précautions et qu'elles ne sont pas généralisables à l'ensemble des usagers du Mediator®, il est peu probable que ce chiffre soit radicalement supérieur et il est néanmoins possible d'établir que ce critère ne concerne pas m'ensemble des patients.

[784] Identification du questionnaire du cardiologue : n°42.

Des cardiologues indiquent ne pas en avoir vu (2), où qu'ils ne savent pas quels sont les critères d'imputabilité (2).

Le devenir de la pathologie est également évoqué qu'il s'agisse d'indiquer qu'il s'agit d'une pathologie évolutive (1) ou réversible (2).

Les principaux critères d'imputabilités évoqués par les cardiologues interrogés sont d'ordre morphologique souvent associé avec la notion d'exposition à la molécule. À titre d'exemple, nous pouvons citer :

> « Il s'agit d'un diagnostic de suspiçion avant tout : prise de MEDIATOR® pendant une durée prolongée et abonne dose, découverte d'une valvulopathie restrictive sans qu'une autre cause puisse être évoquée »[785].
> « Critère de temporalité (exposition au médiator; isoméride, les deux ou équivalents avant la découverte de la fuite valvulaire), absence de valvulopathie avant prescription, caractère restrictif de la fuite, aspect échographique, absence de diagnostic différentiel évident à la fuite. Éventuellement régression de la fuite avec l'arrêt de l'exposition »[786].

Est également évoquée l'importance des lésions chez des patients, au tableau clinique complexe, pouvant présenter d'autres facteurs de risque dans la survenue de valvulopathies :

> « Là est bien la bonne question de votre questionnaire ! Combien de patient avec des valvulopathies mineures rendent le Médiator responsable alors qu'il est extrêmement difficile d'avoir des critères d'imputabilité? Combien de remplacement valvulaire ont été effectué avant 2009 sans anatomo pathologie chez des obèses ayant consommé successivement isoméride pondéral et médiator.... »[787].
> « JE N'AI PAS TROUVE DE VALVULOPATHIES SIGNIFICATIVES SOUS MEDIATOR MAIS BCP DE PETITES FUITES COMME L'ON VOIT SOUVENT CHEZ LES DIABETIQUES J'AI DONC PROPOSE UN CONTROLE SYSTEMATIQUE POUR VOIR S IL Y AVAIT OU PAS UNE EVOLUTIVITE »[788].
> « forts mais pas si fréquents qu'annoncé dans la grande presse et difficile de connaître les co-risques favorisants la valvulopathie ou l'HTAP »[789].

[785] Identification du questionnaire du cardiologue : n°60.
[786] Identification du questionnaire du cardiologue : n°193.
[787] Identification du questionnaire du cardiologue : n°355.
[788] Identification du questionnaire du cardiologue : n°115.
[789] Identification du questionnaire du cardiologue : n°169.

Si l'on retrouve en partie les critères d'imputabilités énoncés dans les publications scientifiques et la société française de cardiologie, déjà évoquée dans ce chapitre, on constate que sur l'ensemble de l'échantillon, le critère le plus fréquemment évoqué, le caractère restrictif, n'est évoqué que par 26,58% des cardiologues.

Ainsi, très peu de cardiologues interrogés sont en mesure de citer l'ensemble des éléments permettant d'imputer une valvulopathie au Mediator®. On peut constater qu'il n'y a pas de connaissance commune très forte de la part des cardiologues interrogés bien qu'il existe de nombreuses publications sur le sujet, et ce même après le retrait du médicament et qu'il ne suffit pas qu'il y ait des publications et communications sur une pathologie pour que cela soit immédiatement intégré dans les pratiques des cardiologues interrogés.

Outre l'hypothèse de confusion étiologique déjà évoquée, une explication serait également qu'ils ont, dans leur pratique, rencontré pour certains, peu de valvulopathies médicamenteuses dans la mesure où ils avaient peu de patients sous Mediator®. D'autant que la survenue de la pathologie n'est pas systématique. D'après les travaux menés par la Cnamts, il est estimé que les patients développent une valvulopathie médicamenteuse dans 1 cas sur 1000[790].

38,60% des cardiologues interrogés indiquent avoir repris certains de leurs dossiers. Parmi ceux-ci on observe qu'ils ont au minimum repris 1 dossier et au maximum 50, la moyenne se situant à 8,75 et la médiane à 3,5 dossiers.

Pour les cardiologues interrogés, les valvulopathies médicamenteuses ont pu être attribuées à d'autres causes de valvulopathies dans la majorité des cas (Figure 5.57).

[790] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN, J.-P. FAGOT, A. NEUMANN, D. SIMON, P. RICORDEAU, J.-L. MONTASTRUC et H. ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease », *op. cit.*, p. 1262.

Figure 5.57. Possibilité d'attribution d'une valvulopathie médicamenteuse à une autre cause d'après les cardiologues interrogés[791].

Les causes évoquées sont les suivantes :

- Rhumatismales (50) dont « post-rhumatismale modérée » /débutantes (2)
- Dégénératives (21) / Dystrophique (8) / « Sclérose dégénérative »(1)
- Indéterminées (3) / atypiques (1)
- Endocardites (1)
- Calcification de l'anneau mitral (1)
- Amylose (1)
- Cardiopathie congénitales (1)
- Cardiopathies ischémiques (6)
- « Fuite avec atteinte restrictive » / Restrictives (3)
- Fuites mitrales ou aortiques (16) / « étiologies classiques » (2)
- Physiologiques (3) décrites comme « fuites valvulaires minimes »
- Ne sais pas (4)
- HTAP (1)
- Carentielles (1)
- Tumeurs carcinoïdes (1)
- D'autres médicaments (2)

[791] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

– Endocrines (1)

46,82% des cardiologues interrogés estiment que dans leur pratique, ils n'ont pas attribué de valvulopathies médicamenteuses à d'autres causes de valvulopathies (Figure 5.58).

Figure 5.58. Part des cardiologues interrogés estimant qu'ils ont pu attribuer des valvulopathies à d'autres causes[792].

Les causes qu'ils évoquent pour ceux ayant indiqué qu'ils ont pu attribuer des valvulopathies médicamenteuses à d'autres causes sont généralement les suivantes (le nombre de cardiologues ayant indiqué cet élément est entre parenthèses) :

– Rhumatismales (21) dont « sans RAA connu » (1)
– Dégénératif / Dystrophique (8)
– Les insuffisances mitrales et/ou aortiques (8)
– Ischémique (1)
– « Les classiques » (1)
– Ne sais pas (2)
– Maladie inflammatoire chronique (1)
– Fonctionnelle (1)
– Restrictive (1)

Les cardiologues interrogés reconnaissent ainsi majoritairement l'erreur qu'ils attribuent à leur collègue en considérant toutefois qu'ils sont épargnés dans leurs pratiques. D'après ces

[792] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

résultats, il apparaît que la cause principale d'attribution des valvulopathies médicamenteuses est la cause rhumatismale.

Cette prise de conscience d'une confusion s'opère également chez des cardiologues. À titre d'exemple, nous pouvons citer le Docteur Marie-Christine Malergue, impliquée dans la société française de cardiologie ainsi que dans le Collège National des Cardiologues Français, auteure de nombreux articles dans des revues de cardiologie et experte au collège Benfluorex à l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM) depuis novembre 2014, qui explique dans son mémoire de diplôme universitaire « Réparation juridique du dommage corporel » son cheminement dans la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses :

> « Au cours des trois années au collège benfluorex, nous avons été constamment confrontés au difficile problème de l'imputabilité dans ces valvulopathies émergentes, ignorées pendant des dizaines d'années, car non enseignées et donc méconnues, longtemps et souvent attribuées au rhumatisme articulaire aigu (RAA). Moi-même dubitative au début de l'affaire « Mediator® », c'est la rencontre avec une patiente qui m'a fait prendre conscience de mes errances diagnostiques »[793].

Par ailleurs, elle précise également l'importance du savoir transmis dans le fait de ne pas voir les valvulopathies médicamenteuses :

> « Nos « maîtres » nous avaient appris de façon précise les lésions rhumatismales : je me souviens de la phrase célèbre du professeur Acar : « la fusion du rétrécissement mitral était la signature du RAA (Jean Acar, Christophe Acar, *Cardiopathies valvulaires acquises. Médecine Sciences Flammarion 1985)*... donc toutes les maladies mitrales avec fusion commissurale étaient des maladies rhumatismales, jusqu'à ce que l'on découvre que les valvulopathies mitrales médicamenteuses donnaient également des fusions commissurales »[794].

Une explication permettant de comprendre pourquoi une telle confusion dans la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses concerne la manière dont s'élabore le savoir relatif à ces pathologies. En effet, celui-ci passe par l'usage de l'échographie dont on a pu

---

[793] M.-C. MALERGUE, *La réflexion de l'expert dans la détermination de l'imputabilité : À propos de l'expérience à l'ONIAM Collège Benfluorex*, *op. cit.*, p. 2.

[794] *Ibid.*, p. 3.

voir dans ce chapitre le perfectionnement. S'il était difficile de pouvoir déterminer avec précision le type d'insuffisance valvulaire observable à l'échocardiographie à ses débuts, l'amélioration de la résolution a permis de voir de plus en plus de détails. Ces nouveaux détails ne doivent pas seulement être vus mais également être interprétés. De cette interprétation émerge une redéfinition des étiologies connues. La ressemblance évoquée par Marie-Christine Malergue entre les deux pathologies a permis aux nouveaux signaux échocardiographiques visibles à l'écran d'être intégrés comme une variation d'une pathologie très fréquente plutôt que perçue comme l'émergence d'une nouvelle pathologie.

En conclusion, s'il semble que le retrait du benfluorex du marché, sous ses formes génériques et princeps fait suite à la reconnaissance de sa cardiotoxicité, cela amène indubitablement à questionner les mécanismes de cette reconnaissance au sein de la profession des cardiologues et par là, les mécanismes de sa non-reconnaissance et du non-diagnostic des patients. En effet, les premiers signalements d'une possible atteinte cardiaque consécutive à la prise de Mediator® s'effectuent 23 ans après sa commercialisation, soit en 1999 par le cardiologue Georges Chiche comme nous l'avons vu dans le chapitre 4. Il faudra attendre encore dix ans et d'autres signalements pour que les signalements individuels deviennent signal visible (et audible administrativement et publiquement) et que finalement celui-ci soit retiré du marché comme présenté dans le chapitre 4. Pour aborder cette question, une enquête adressée auprès des cardiologues, débutée durant le mémoire de master 2 a été poursuivie durant la thèse. Cette « Étude des pratiques des cardiologues » cherche à comprendre les mécanismes de détection et de visibilisation qui sont interprétés ici plutôt comme une non-visualisation, puis comme une invisibilisation d'une valvulopathie médicamenteuse imputable à la prise de Mediator. Cette scopie et invisibilisation est également un facteur explicatif, se détachant d'une analyse réductrice consistant à interpréter le maintien sur le marché de la molécule uniquement par le biais des manquements de l'agence du médicament ainsi que des stratégies d'un industriel intervenant auprès de cette dernière. Il ne s'agit pas ici d'obscurcir ou de relativiser cette interprétation du scandale du Mediator® dans la sphère publique, mais simplement de compléter cette approche. En effet, la compréhension d'un scandale sanitaire ne peut s'effectuer sans prendre en compte la pluralité des acteurs du système de santé, la complexité des

événements et la multiplicité des niveaux d'interaction de facteurs multiples. De même, le maintien d'un médicament sur le marché ne peut s'expliquer uniquement par sa vie administrative. Il est nécessaire de s'intéresser à sa vie commerciale. C'est pourquoi la deuxième enquête réalisée dans le cadre de cette thèse apporte un déplacement qui semble pertinent : comprendre le maintien d'un médicament sur le marché par le prisme de ceux chargés d'en diagnostiquer les effets indésirables.

La difficile connaissance et reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses par les cardiologues joue un rôle important pour les usagers, utilisateurs et malades du Mediator®. D'abord parce que comme évoqué dans ce chapitre l'identification des valvulopathies dues au Mediator® fut très longue et particulièrement tardive en France. L'identification des valvulopathies à Mediator® permet au malade de savoir enfin de quoi il/elle est malade et de comprendre leur état de souffrance dans sa genèse. Nous pouvons ainsi ajouter cette figure de la personne benfluorex à notre schéma (Figure 5.59).

Figure 5.59. Schéma illustrant la coexistence des cinq premières figures des personnes benfluorex.

Puis cette connaissance établit la possibilité de regroupement des malades sous forme d'associations de soutien et de recours. Mais cette reconnaissance, si elle ouvre les portes vers une prise en charge spécifique et vers le retrait du médicament, elle constituera également une étape essentielle pour la reconnaissance juridique et scientifique des malades du Mediator® comme victimes ouvrant la possibilité d'une indemnisation.

Chapitre 6 _ « Vous étiez patient, vous voilà peut-être victime ! »[795] : mécanismes de reconnaissance de victime du Mediator®

Le statut de victime relève d'une revendication et d'une reconnaissance par autrui. Parler de « la victime » du Mediator® n'a pas réellement de sens. En effet, cette désignation est polysémique et renvoie vers plusieurs réalités qu'il faut aborder à la lumière des différentes figures de la personne benfluorex. Il convient de distinguer plusieurs types de victimes du Mediator® selon différentes arènes ou contextes de leur reconnaissance. Nous allons déployer ainsi par la suite trois formes de reconnaissance de la figure de la victime : sociale, médicale et juridique.

La reconnaissance sociale relève d'une identification publique d'un dommage existant dont la cause est attribuée au Mediator® par un/une usager. Elle se base initialement sur une atteinte préexistante dont la preuve scientifique de cause à effet entre le Mediator® et la valvulopathie donne une étiologie médicamenteuse imputable. Elle s'étend ensuite à une série de dommages moraux relatifs à une rupture de confiance et à la tromperie ou à un dommage corporel. Cette catégorie se traduit par des articles de presse nombreux à leur sujet. L'oubli ou la mise à l'écart des victimes sociales sont à l'origine du scandale médiatique provoquant une indignation collective pour reprendre les termes déployés par la sociologie des scandales.

Une forme associée de victime sociale du système renvoie à une reconnaissance institutionnelle qui est forte dans le cas du retrait du Mediator® qui a, comme nous l'avons vu, entrainé une refonte du système de régulation du médicament avec la création d'une nouvelle agence et d'une volonté d'encadrer mieux les médicaments après leur mise sur le marché et d'être attentifs à leur usage hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM). Mais la volonté d'identifier les patients atteints de valvulopathies liés à la prise de Mediator® est présente avant

[795] C. CADU, *Effets indésirables*, *op. cit.*, p. 11. Préface d'Irène Frachon.

cette réforme notamment via le dépistage organisé par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

La reconnaissance médicale des valvulopathies médicamenteuses et à travers elle de patients victimes est quant à elle difficile comme nous venons de le voir. Elle est rendue difficile principalement par l'invisibilité des valvulopathies médicamenteuses au profit des valvulopathies rhumatismales. Si cette explication permet de comprendre en partie pourquoi les valvulopathies médicamenteuses n'ont pas été identifiées pendant les 33 ans de commercialisation du médicament elle n'explique pas à elle seule les difficultés diagnostiques. En effet, on observe une persistance de la difficulté d'identifier la valvulopathie médicamenteuse postérieurement au retrait et au publications scientifiques qui le justifient également.

La reconnaissance juridique du dommage, du lien de cause à effet et son indemnisation qui devrait déboucher sur une reconnaissance au tribunal du statut de victime en rapport avec une infraction aux lois pénales a débuté peu de temps après le retrait et est toujours en cours.

Comment se construisent et comment évoluent ces différentes formes de la figure des victimes du Mediator® dans ces différents espaces de reconnaissance ? De quelle manière s'articulent les différentes formes de la figure de victime entre elles et avec les différentes identités déployées dans le cadre de cette thèse ? Tel est le questionnement central de ce sixième chapitre.

I. L'espace public, la victime sociale et ses représentations

A. Faire en sorte que des victimes soient identifiées comme telles : la victime dans l'espace public

L'amorce de la prise en considération des victimes dans l'espace social en amont du constat juridique d'actes ou d'omissions qui enfreignent les lois pénales en vigueur s'effectue par le biais de la publication du livre d'Irène Frachon *Mediator® 150 mg. Combien de morts ?*[796] en juin 2010.

[796] I. FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?, op. cit.*

Comme évoqué au chapitre 4, Irène Frachon décide de publier son ouvrage car elle constate qu'aucune information n'est délivrée aux victimes potentielles du médicament au moment du retrait du médicament[797].

Irène Frachon, présentée comme « lanceur d'alerte »[798] dans les médias, s'en distingue néanmoins en ce sens que sa mobilisation pour la cause des personnes benfluorex va au-delà du fait de dénoncer un risque, elle est également « porteur d'alerte » pour reprendre le terme de Francis Chateauraynaud et Didier Torny car elle « accompagne jusqu'au bout le traitement des alarmes et des risques au-delà des premiers épisodes mobilisateurs »[799].

Si la tonalité de son discours a pu évoluer au fil des ans, en raison notamment des nouvelles connaissances sur l'affaire révélées par les procédures judiciaires, sa mobilisation pour une reconnaissance des victimes et leur réparation est une constante de son action. Elle est toujours restée en toile de fond et a guidé ses nombreuses interventions destinées au grand public[800].Par son action de porte-parole de la cause, Irène Frachon permet d'amener l' « élément déclencheur » nécessaire pour que les victimes puissent se « pressentir » comme tel[801].

Lorsque l'Afssaps retire la molécule du marché en raison des risques reconnus de valvulopathies, la présentation de celles-ci dans sa communication est désincarnée. Le patient porteur de ce risque est peu considéré. Dans le document d'information de quatre pages, destiné aux professionnels de santé, envoyé le 25 novembre 2009, les seules mentions concernant les usagers et la conduite à tenir pour les professionnels sont :

> « Conduite à tenir chez les patients exposés au benfluorex :
> - Si votre patient est actuellement traité par benfluorex :
> Après arrêt du traitement par benfluorex, il pourra être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique (Recommandations de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, 2006 Afssaps-HAS).

---

[797] S. FAURE, « La longue lutte d'Irène Frachon », *op. cit.*

[798] Se reporter au chapitre 4 pour ce qui concerne plus spécifiquement l'alerte.

[799] Francis CHATEAURAYNAUD et Didier TORNY, « Mobiliser autour d'un risque. Des lanceurs aux porteurs d'alerte », 2004, p. 329-339, p. 10.

[800] Lors de conférences, de ciné-débats à partir du documentaire d'Anne Richard (2011) mais également du film d'Emmanuelle Bercot.

[801] Philippe PONET, « 4. Devenir cause : les logiques pratiques de production du "nombre de". Le moment de l'expertise médicale des victimes de dommage corporel », *in* Sandrine LEFRANC et Lilian MATHIEU (dir.), *Mobilisations de victimes*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2015, p. 69-82, p. 72.

> À l'occasion de cette consultation, l'interrogatoire et l'examen clinique vous permettront de rechercher d'éventuels symptômes ou signes évoquant une atteinte valvulaire, et si vous le jugez nécessaire de demander des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.
> - Si votre patient a été traité par benfluorex dans le passé :
> Quelle que soit l'ancienneté du traitement, il n'est pas justifié de recommander, pour toutes les personnes ayant été exposées au benfluorex, une consultation médicale systématique visant spécifiquement à dépister une valvulopathie.
> Néanmoins, par mesure de précaution, il semble raisonnable qu'à l'occasion de leur prochaine consultation médicale de suivi, vous interrogiez les patients sur leur exposition éventuelle au benfluorex, et procédiez à un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de symptômes ou de signes évocateurs d'une valvulopathie. Une telle constatation rendrait alors nécessaire la réalisation d'examens complémentaires, voire une consultation spécialisée »[802].

Au moment du retrait du médicament, la prise en charge des usagers du Mediator® est bien éloignée d'un dépistage systématique et d'une évaluation du nombre d'usagers ayant subi un préjudice. La compréhension et la reconnaissance du problème sont tardives. Plusieurs mois s'écoulent entre le retrait du médicament en novembre 2009 et la médiatisation du livre d'Irène Frachon en mai 2010. Quelques jours avant la sortie du livre[803], un premier visage de victime du Mediator® apparaît dans la presse régionale (Figure 6.1). Céférina Cordoba[804] devient la première victime sociale et publique reconnue par la presse. Le dévoilement se joue un peu à l'envers puisque la prise de parole publique et la mise en image de Céférina Cordoba visent à appuyer l'éditeur du livre d'Irène Frachon dans son rapport de force avec les Laboratoires Servier autour du retrait du sous-titre du livre « Combien de morts ?» plus que la reconnaissance de la victime en tant que telle.

---

[802] AFSSAPS, « Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques) - Information professionels de santé », *op. cit.*

[803] La sortie de l'ouvrage est comme nous l'avons vu dans le chapitre 4 médiatisée en raison de l'assignation de Servier qui demande à ce que le sous-titre « Combien de morts ? » soit retiré avant même la sortie en librairie.

[804] Nous avons anonymisé tous les noms des victimes dans le cadre de ce travail sauf pour les personnes qui ont elles-mêmes délibérément fait le choix de se nommer eux-mêmes en public et de ce fait sont devenu des personnes publiques.

Mediator. « Ce médicament a bousillé ma vie »

Le Mediator, ce coupe-faim interdit depuis le 30 novembre 2009 a, selon elle, détruit la santé de Céférina Cordoba, une Brestoise qui veut porter plainte contre le laboratoire Servier.

« Je vais porter plainte contre Servier, ils ont joué avec ma vie », dit Céférina Cordoba.

Photo C.L.G.

Pourquoi le Mediator est-il resté si longtemps en vente en France, alors que des doutes étaient émis dès 1997, que son service médical insuffisant avait failli le faire dérembourser en 2001 et qu'il avait été retiré de la vente en 2003 en Espagne à la suite d'un cas de valvulopathie ? C'est la question que se pose Céférina Cordoba, une Brestoise victime d'une grave atteinte des valves cardiaques après avoir avalé, chaque jour durant presque deux ans, trois comprimés de ce coupe-faim du laboratoire Servier.

« Pendant trois ans, les médecins brestois ont travaillé pour faire reconnaître la dangerosité de ce médicament mais on leur demandait toujours plus de preuves. S'il avait été interdit plus tôt, ma mère n'en serait pas là aujourd'hui », dit Katia, fille de Céférina.

Aujourd'hui au tribunal

Toutes deux seront aujourd'hui au tribunal des référés de Brest pour soutenir l'éditeur, Dialogues.fr, du livre du Dr Irène Frachon, « Mediator, combien de morts ? », assigné par le laboratoire Servier (Le Télégramme d'hier).

« Mes amies m'appelaient speedy parce que je faisais tout très vite. Maintenant, j'ai perdu toute vitalité. Je suis bien décidée à porter plainte contre le laboratoire. Ils ont joué avec ma vie », dit Céférina Cordoba qui a entendu parler pour la première fois du Mediator par une patiente, alors qu'elle était hospitalisée pour une grosse dépression.

« J'ai commencé à en prendre en décembre 2006. Cela ne m'a pas fait maigrir mais je pensais que cela équilibrait l'effet de mes autres médicaments pour soigner la dépression qui, eux, faisaient grossir. Je m'y suis donc accrochée ». Les premiers troubles arrivent en janvier 2008. Au printemps, elle est très essoufflée et elle tousse. Cela est mis sur le compte d'un asthme. Le diagnostic de valvulopathie est posé en octobre, à la suite d'un électrocardiogramme demandé par le médecin du service de pneumologie du CHRU de Brest.

À 56 ans, Céférina revient de loin. Peu de temps après le diagnostic, sa peau a viré au bleu. Seule, elle aurait pu mourir mais ses enfants étaient présents. Trop faible, elle devra attendre le vendredi 13 mars 2009 pour que deux valves cardiaques très abîmées soient remplacées.

Deux plaintes

« Désormais, ma troisième valve cardiaque fuit également. Il me faut beaucoup de temps pour tout, je fais mon lit en trois étapes, sinon je suis épuisée. Je fais des syncopes ».

Hôtesse de caisse, Céférina a dû cesser son travail le 3 octobre 2008. Elle est en longue maladie et n'a plus que 200 € par mois pour survivre. « Sans mes enfants, je serais à la rue. Je pensais travailler jusqu'à 65 ans pour avoir tous mes trimestres mais ce médicament a bousillé le reste de ma vie. Je sais qu'une autre patiente a déjà porté plainte. Nous sommes deux à le faire pour l'instant. D'autres victimes sont déjà mortes ».

Catherine Le Guen

Figure 6.1.Article paru en page 9 du « Le Télégramme » le lundi 31 mai 2010[805].

Néanmoins ce type de témoignage, où un usager du Mediator® prend la parole pour parler de ses difficultés au quotidien se multiplie par la suite sur différents supports, donnant ainsi un visage de plus en plus collectif aux victimes. Ce type de portraits reste contenu principalement dans la presse locale, comme dans l'exemple ci-dessus.

[805] Pour la version en ligne : *Mediator. «Ce médicament a bousillé ma vie»*, https://www.letelegramme.fr/ig/dossiers/mediator/mediator-ce-medicament-a-bousille-ma-vie-31-05-2010-937548.php, consulté le 7 octobre 2018.

Cette amorce de visibilisation des victimes du Mediator® dans les médias s'intensifie après les premières estimations du nombre de décès imputables au Mediator®[806]. On retrouve un témoignage de Caférina Cordoba en août 2010 dans le quotidien *Ouest France* quelques jours avant sa demande d'expertise auprès du tribunal de Brest[807]. Les actions en justices menées par les usagers sont un moteur de leur prise parole dans les médias et de leur mobilisation individuelle pour obtenir réparation comme leur apparition médiatique appuie leur démarche devant la justice.

À la suite de la remise du rapport de l'IGAS en janvier 2011, qui acte la prise en compte notamment des défaillances de la régulation ayant menée au maintien sur le marché du Mediator®[808], plusieurs reportages télévisés mettent une nouvelle fois en avant la parole des victimes[809]. Par ailleurs, l'actualité amène également à porter le témoignage des victimes du Mediator® aux côtés d'autres victimes de médicaments comme par exemple le témoignage de Gérard recueilli par Clotilde Cadu dans son ouvrage *Effets indésirables. Victimes des médicaments*, préfacé par Irène Frachon[810]. Au-delà des parcours individuels, ces portraits décrivent et rendent réel et palpable l'impact du dommage causé par le Mediator® sur le quotidien des victimes. Cette personnification des dégâts est à la fois un vecteur puissant de la constitution d'une indignation collective et une première forme de reconnaissance sociale des personnes atteintes par le Mediator® face à un positionnement d'indifférence des responsables des institutions de santé publique et du déni de toute légitimité de cette reconnaissance par les Laboratoires Servier.

---

[806] Article de G. BAPT, « Mediator : Combien de morts ? », *op. cit.* Celui-ci reprend les chiffres annoncés par F. MICHELET, *Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance*, *op. cit.*

[807] *Coupe-faim Mediator : elle réclame une expertise*, https://www.ouest-france.fr/coupe-faim-mediator-elle-reclame-une-expertise-536454, consulté le 7 octobre 2018.

[808] Voir chapitre 4 pous plus de détails.

[809] A. RICHARD, *L'affaire du Mediator*, *op. cit.* ; *Complément d'enquête sur le Mediator*, *op. cit.* ; B. NICOLAS et K. BENGRIBA, *Mediator, histoire d'une dérive*, *op. cit.*

[810] C. CADU, *Effets indésirables*, *op. cit.*, p. 167-194. On retrouve dans cet ouvrage des témoignages de victimes ou de proches pour les pilules de 3e et 4e génération, le Distilbène®, le Gardasil®, la Dépakine®, le Pandemrix®, et une victime du syndrôme de Stevens-Johnson.

Une dernière étape dans le mécanisme de mise en public de la victime est la représentation de celle-ci via des supports artistiques. Trois initiatives vont en ce sens. La première est la réalisation d'un film de fiction sur la base du livre d'Irène Frachon. Réalisé par Emmanuelle Bercot, *La fille de Brest*[811] retrace le parcours d'Irène Frachon et de ses collègues ainsi que le retrait du Mediator®. Le film fait le choix de représenter les victimes du médicament et l'impact de leur maladie sur leur vie quotidienne avec un parti-pris fort qui consiste à montrer également des scènes d'opération à cœur ouvert ou d'autopsie. Lors de l'avant-première du film le 17 septembre 2016[812], Irène Frachon et Céférina Cordoba se trouvent aux côtés d'Emmanuelle Bercot et de Sidse Babett Knudsen qui incarne Irène Frachon. La seconde initiative est une adaptation du parcours d'Irène Frachon au théâtre par Pauline Bureau dans la pièce *Mon cœur*[813]. Enfin un dernier projet, encore en cours, concerne le projet du photographe Marc Dantan[814] qui est allé à la rencontre de 50 victimes du Mediator® pour les photographier afin de « révéler l'ampleur du scandale et la souffrance infligée à ces hommes et femmes »[815]. Le projet est composé de plusieurs catégories de photographie : les portraits de victimes et leur localisation géographique, leurs cicatrices, les opérations de remplacement valvulaire et le carnet de route « Paradis perdu » comportant des paysages qui l'ont inspiré au cours de sa traversée du pays ainsi qu'un hommage aux victimes disparues (Figure 6.2).

---

[811] Emmanuelle BERCOT, *La fille de Brest*, France Télévisions, 2016.

[812] *Le Monde Festival : « La Fille de Brest », le Mediator à travers les yeux du docteur Frachon*, https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/09/18/le-monde-festival-la-fille-de-brest-le-mediator-a-travers-les-yeux-du-docteur-frachon_4999479_4415198.html, consulté le 7 octobre 2018.

[813] Pauline BUREAU, *Mon coeur*, Arles, Actes sud-Papiers, 2018.

[814] *Les photos choc pour ne jamais oublier les victimes du Mediator*, https://www.lesinrocks.com/2018/09/18/arts/des-photos-choc-pour-ne-pas-oublier-le-mediator-111125727/, consulté le 7 octobre 2018 ; *Le Mediator dans la peau*, https://www.liberation.fr/france/2018/07/07/le-mediator-dans-la-peau_1664752, consulté le 7 octobre 2018. Ce projet est réalisé grâce à une campagne de financement participatif sur la plateforme Kiss Kiss Bank Bank

[815] KISSKISSBANKBANK, *MEDIATOR, Portraits de VICTIMES au destin brisé - WebDocu*, https://www.kisskissbankbank.com/fr/projects/mediator-portraits-de-victimes-au-destin-brise-webdocu, consulté le 7 octobre 2018.

Figure 6.2. Photographies issues du projet « La France du Mediator » de Marc Dantan (2018). La première issue de la catégorie « Portrait », le seconde de la catégorie « Les cicatrices », la dernière de la catégorie « L'opération »[816].

[816] Nous remercions Marc Dantan de nous avoir permis d'utiliser ses photographies pour illustrer notre propos. Les photographies seront mises en ligne prochainement.

Ces représentations des victimes via des supports artistiques sont assez inédites dans la mesure où elles ont lieu avant même la tenue du procès sur lequel nous reviendrons plus loin dans le chapitre.

Enfin, la présence des personnes benfluorex comme victimes dans l'espace médiatique se prolonge jusque dans les rubriques nécrologiques des journaux régionaux comme dans le Télégramme du 4 septembre 2018 par exemple (Figure 6.3).

Mme Martine
née

survenu à l'âge de 62 ans, victime du Mediator.

De la part de

son époux ;

ses filles,
et leurs conjoints ;

ses petits-enfants ;
sa mère et son beau-père,
son frère, ses sœurs ;
sa tante,
ses beaux-frères, belles-sœurs
et toute la famille.

Les obsèques seront célébrées mercredi 5 septembre, à 14 h 30, en l'église

Martine repose à l'espace funéraire de Visites ce jour, de 10 h à 12 h et de 14 h à 18 h, et demain, de 10 h à 12 h.

Ne recevant pas de condoléances, la famille remercie toutes les personnes qui prendront part à sa peine, et tout particulièrement le docteur Irène Frachon et le service pneumologie de La Cavale-Blanche, pour leur gentillesse et leur dévouement.

Des dons pour la recherche seront préférés aux fleurs.

Cet avis tient lieu de faire-part et de remerciements.

Figure 6.3.Annonce nécrologique de Martine « victime du Mediator » paru dans le Télégramme du 4 septembre 2018[817]

Ce qui précède montre que la mobilisation des victimes dans l'espace médiatique est importante et durable dans l'affaire du médiator. Le sensationnalisme reste relativement maîtrisé dans son ensemble. Les médias comme acteurs interviennent régulièrement aux moments importants de la constitution de l'affaire et représentant à cet égard une forme de contre-pouvoir critique aux coalitions d'intérêts entre des instances de l'État et les Laboratoires

[817] Le document a été anonymisé.

Servier pointés par le rapport de l'IGAS. La mobilisation des médias par les personnes benfluorex pour leur reconnaissance sociale de victimes, ainsi que la médiatisation comme soutien pour la mobilisation des malades du Mediator® sont d'autant plus exceptionnels que les profiles sociaux, économiques, éducatifs et démographiques du groupe des victimes sont éloignés des centres stratégiques des médias en question. Rien ne semble prédéterminer ce qui *a posteriori* ressemble à une alliance forte et durable entre la presse et les victimes. Après le reconnaissance sociale et publique il convient de se tourner vers la structuration associative de la reconnaissance et la mobilisation.

B. D'usager à victime : processus d'identifications d'usagers du Mediator®

Dans la mesure où certains usagers du Mediator® souffrent d'une valvulopathie avant le retrait du médicament et de l'établissement des preuves scientifiques d'un lien de causalité entre le Mediator® et cette pathologie, c'est la médiatisation du retrait et sa justification qui ouvrent *a posteriori* la possibilité pour les malades de s'identifier eux-mêmes comme victime du médicament. Un élément permettant aux usagers de suspecter qu'ils sont victimes d'un dommage causé par le Mediator® réside dans l'identification des effets indésirables de la molécule et la possibilité de les rapprocher de leur propre expérience et de leurs symptômes. Ainsi, dans le cadre de l'enquête « Usagers du Mediator® », il leur a été demandé quels étaient pour eux les effets indésirables du Mediator® responsable de son retrait (Figure 6.4).

Figure 6.4. Effets indésirables du Mediator® ayant entrainés son retrait d'après les usagers interrogés[818].

Une majorité des usagers (89,71%) indique que le Mediator® est responsable de fuite des valves du cœurs et que 44,12% indique que le Mediator® peut induire une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui sont effectivement les effets indésirables ayant entrainés son retrait. Mais on peut également observer qu'une part non négligeable des usagers interrogés estime qu'il augmente le risque d'infarctus du myocarde (33,82%), le risque d'hypertension (HTA) (17,65%) et le risque de thrombose veineuse (11,76%). Pour ce dernier élément, on peut noter l'influence de l'actualité contemporaine à la diffusion du questionnaire en 2014 / 2015, à savoir le risque de thrombose veineuse mis en évidence pour les pilules de 3e génération en 2012[819]. La possibilité d'une auto-identification des malades atteints d'une valvulopathie ou d'une HTAP est ainsi réelle, mais une possibilité d'attribution de pathologies non concernées par le Mediator® est également de mise.

Les usagers du Mediator® interrogés dans le cadre de l'enquête qui leur était destinée sont peu à être en contact avec d'autres personnes ayant consommé cette molécule (15,44% seulement), qu'ils s'agissent d'usagers ayant des lésions valvulaires ou non. Ils sont une majorité

[818] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[819] *Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procedure-de-suspension-de-l-AMM-de-Diane-35-et-de-ses-generiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante, consulté le 5 octobre 2018.

à se sentir isolés (25,74% ont répondu « oui manifestement » et 30,15% « plutôt oui ») (Figure 6.5).

Figure 6.5. Sentiment d'isolement des usagers du Mediator® interrogés[820].

On constate que ce sentiment est plus prononcé chez les usagers ayant des lésions valvulaires imputables au Mediator® (60,49% des usagers du groupe 1 contre 49,09% des usagers du groupe 2). La gravité du dommage ou son absence jouent ainsi un rôle pour le sentiment d'isolement des usagers du Mediator®, mais la majoration de ce sentiment est seulement de 10% pour les atteintes organiques imputables au Mediator® vérifiées.

C. Les associations : un relais pour les victimes du Mediator® ?

Les associations de victimes du Mediator®, sont un relais vers l'Oniam, elles permettent d'orienter les patients dans leurs demandes d'indemnisations (elles ont généralement un dossier sur leur site internet qui explique la procédure à suivre pour faire une demande d'indemnisation).

Le site du Ministère en charge de la santé a mis en ligne le 17 mars 2011 la *liste des associations de défense des patients victimes du Mediator*[821] :

- CADUS : Conseil Aide et Défense des Usagers de la Santé
- AFD : Association Française des Diabétiques
- ADVM : Association de défense des victimes des effets secondaires des médicaments
- CISS : Collectif Inter associatif sur la santé

[820] Nombre total d'usagers concernés = = 136.

[821] *Liste des associations de défense des patients victimes du Mediator*, http://www.sante.gouv.fr/liste-d-associations-de-defense-des-patients-victimes-du-mediator-r.html, consulté le 20 novembre 2012.

- INAVEM : Fédération Nationale d'Aide aux Victimes Et de Médiation
- UFC Que choisir : Site internet : www.quechoisir.org/
- CLCV: Consommation Logement et Cadre de Vie Association de défense des consommateurs et des usagers du système de santé
- Association de défense des victimes du Mediator, (Haute Corse) paru dans le JO le 12/02/2012 ;
- Association de défense des victimes du Mediator de Normandie, paru dans le JO le 12/03/2012 ;
- Association de défense des victimes du Mediator et de l'Isomeride – AVIMEDIATOR, paru dans le JO le 26/03/2011 ;
- Association de défense des victimes du Mediator – ADVM, paru dans le JO le 19/03/2011 ;
- SOS Mediator, paru dans le JO le 19/02/2011 ;
- Association Lorraine d'aide aux victimes du Mediator, paru dans le JO le 19/02/2011 ;
- Association d'aide aux victimes de l'Isoméride et du Mediator – AVIM (anciennement Association d'aide aux victimes de l'Isoméride AVI, paru dans le JO le 03/02/2001), modifiée le 12/02/2011 ;
- VMI (Victimes Mediator Isoméride), paru dans le JO le 05/02/2011 ;
- Association les victimes du Mediator Vendée et Pays de Loire (AVISME), paru dans le JO le 05/02/2011.

Toutes les associations ne sont pas spécifiques au Mediator®. On retrouve des associations qu'on pourrait qualifier de généralistes dans la défense des usagers ou plus particulièrement des usagers de santé. On retrouve aussi l'Association française des diabétiques (devenue depuis la Fédération française des diabétiques), qui est une association de patients et non de victimes, ceci s'explique par les indications du Mediator® dans le traitement du diabète, ainsi l'association défend les patients ayant consommé ce médicament[822].

Une association occupe une place particulière à plusieurs titres, il s'agit de l'AVIM[823]. C'est la seule association qui existait pour les victimes de l'Isoméride® dès 2001 (elle s'appelait alors AVI)[824], elle a ensuite pris le relais pour les victimes du Mediator. Elle est présidée par Dominique-Michel Courtois par ailleurs médecin. Cette association est très impliquée dans les démarches d'indemnisation des victimes du Mediator® sur lesquelles nous reviendrons dans la suite du chapitre.

---

[822] *Mediator, une seule certitude : les victimes sont des patients ! | Fédération Française des Diabétiques*, https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/espace-presse/communiques/mediator-une-seule-certitude-les-victimes-sont-des-patients, consulté le 5 octobre 2018.

[823] *Indemnisation MEDIATOR - Association d'Aide aux Victimes du Mediator et de l'Isoméride (AVIM)*, http://www.victimes-isomeride.asso.fr/, consulté le 30 octobre 2018.

[824] Statuts de l'association 2006 et 2011.

Il est important de noter que le cabinet d'avocat de l'association est le cabinet Coubris et Courtois, avec notamment Maître Philippe Courtois qui n'est autre que le fils du président de l'AVIM. Père et fils publient d'ailleurs ensemble l'ouvrage *Le livre noir de la médecine*, en 2016[825].Cette association de victimes de l'Isoméride® a donc pris le relais pour défendre les victimes du Mediator®.

Pour ce qui est de l'association AVDM, en essayant de consulter le site le 6 novembre 2012, il a été constaté qu'elle est en phase de fermeture et qu'il n'y a plus de contenu. Le Président de cette association, José Duquesnoy avait été mis en cause pour détournement de fonds de l'association[826] depuis l'association a changée de président et est toujours active[827]. Les autres associations créées en 2011 et 2012 pour défendre les usagers du Mediator® ont été peu actives et n'ont quasiment pas de présence sur internet ou très peu.

31,62% des usagers interrogés ont indiqué avoir contacté une association d'aide aux victimes, 63,97% n'ont pas contacté d'association (4,41% n'ont pas répondu à la question). Parmi les usagers ayant contacté une association[828], 83,72% sont des usagers ayant une valvulopathie imputable au Mediator® d'après le protocole d'inclusion de l'étude MEDIAGENE. Les usagers ayant des lésions cardiaques imputables au Mediator® sont donc plus susceptibles d'entrer en contact avec une association, mais sur l'échantillon observé cette proportion reste assez faible. À noter qu'elle est très probablement supérieure à la fréquence nationale dans la mesure où le recrutement pour l'étude MEDIAGENE a été en partie effectué via des associations telles que l'AVIM et CADUS. Ces chiffres indiquent finalement une relativement faible mobilisation des usagers du Mediator® sous forme associative. Seulement un tiers ayant pris contact avec une association.

---

[825] D.-M. COURTOIS et P. COURTOIS, *Le Livre noir de la médecine : Patient aujourd'hui, victime demain*, *op. cit.*

[826] *Mediator : soupçons de détournement de fonds dans une association de victimes - Le Parisien*, http://www.leparisien.fr/societe/mediator-soupcons-de-detournement-dans-une-des-association-de-victimes-21-04-2012-1965553.php, consulté le 5 novembre 2018.

[827] *Elle continue de se battre pour son mari, victime du Mediator*, http://www.nordlittoral.fr/81183/article/2018-04-22/elle-continue-de-se-battre-pour-son-mari-victime-du-mediator, consulté le 5 novembre 2018.

[828] Nombre total d'usagers concernés = concernés = 43.

II. Estimer « le nombre de (victimes) morts » pour évaluer l'ampleur du scandale entre espace public, politique et scientifique

A. « Mediator® 150mg. Combien de morts ? »[829] : les réponses proposées

Si la question du lien de causalité entre le Mediator® et les valvulopathies médicamenteuses semble établi à partir de 2009, la question qui occupera pour les deux années suivantes le devant de scène du scandale concerne l'estimation du nombre de morts probablement attribuables à la molécule. Le nombre estimé de victimes tient donc une place particulière dans la sphère publique et médiatique, contribuant également à forger l'interprétation que les cardiologues ont du scandale du Mediator®.

Si Jaques Servier déclare en janvier 2011 lors de ses vœux au personnel du laboratoire qui porte son nom qu'« il ne s'agit que de trois morts »[830], les estimations des épidémiologistes sont toutes autres.

Une estimation initiale est donnée par Flore Michelet dans sa thèse de pharmacie en juin 2010[831] :

> « D'après les études réalisées, il semblerait qu'il y ait eu ces dernières années entre 150 et 250 hospitalisations chaque année en France, liées directement à une toxicité du Médiator et ayant entraîné une trentaine de décès. Si nous multiplions par 30 ans de commercialisation, le nombre de morts pourrait être entre 500 et 1000 morts »[832].

Gérard Bapt reprend ces éléments dans un article du journal *Le Monde* « Mediator® : Combien de morts ? »[833] en août 2010. À la suite de la mise en ligne de cet article, l'Afssaps saisit la Cnamts pour « réaliser une analyse épidémiologique de cohorte qui permettrait d'avoir un début de

---

[829] Nous faisons référence ici au titre du livre d'Irène Frachon.

[830] *Mediator : le vœu aux poudres - Libération*, https://www.liberation.fr/futurs/2011/01/06/mediator-le-voeu-aux-poudres_705222, consulté le 7 octobre 2018.

[831] F. MICHELET, *Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance*, *op. cit.*

[832] *Ibid.*, p. 106.

[833] G. BAPT, « Mediator : Combien de morts ? », *op. cit.*

documentation de l'impact du benfluorex sur la mortalité »[834]. Le rapport de la Cnamts, publié en novembre 2010 conclu que :

> « Le suivi, à partir du SNIIRAM, pendant 55 mois de 303 000 patients sous benfluorex en 2006 montre qu'il existait des cas de valvulopathie cardiaque avec décès associés au benfluorex. Un suivi à plus long terme et un chaînage avec les causes médicales de décès devrait permettre de mieux estimer le nombre de décès en France pour les effets indésirables graves de cette molécule. La connaissance précise de la quantité de benfluorex commercialisée en France en 33 années, devrait également améliorer l'estimation globale du risque »[835].

Par ailleurs, les travaux réalisés au sein de la Cnamts avaient permis de conclure que le risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire en 2007 et 2008 était 3,1 fois plus important pour des patients exposés au benfluorex comme il existait 3,9 fois plus de risques d'être hospitalisés pour une chirurgie de remplacement valvulaire pour eux. Ces estimations de risques relatifs ne donnent toutefois pas d'éléments précis concernant le nombre de personnes concernées.

L'épidémiologiste Catherine Hill, dans son article « Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®) »[836] de juin 2011, estime que le nombre de morts est au minimum de 500 personnes. Cet article est rédigé à partir d'une étude menée à la demande de l'Afssaps, de même que celle publiée en février 2012, par Agnès Fournier et Mahmoud Zureik[837]. Les auteurs arrivent à la conclusion que le benfluorex « est susceptible d'être responsable d'environ 3100 hospitalisations et 1300 décès dus aux insuffisances valvulaires »[838].

Ces travaux ont été vivement critiqués notamment par le professeur de cardiologie Jean Acar[839] (comme évoqué par un cardiologue de notre enquête), cardiologue qui déclare :

---

[834] A. WEILL, M. PAÏTA, P. TUPPIN et M. PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, *op. cit.*, p. 3.

[835] *Ibid.*, p. 19.

[836] C. HILL, « Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®) », *op. cit.*

[837] Agnès FOURNIER et Mahmoud ZUREIK, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 4, p. 343–351.

[838] *Ibid*, p.7, (traduction personnel) « It is likely to be responsible for around 3100 hospitalizations and 1300 deaths due to valvular insufficiency ».

[839] Ces critiques sont disponibles en ligne à l'adresse suivant : *Les valvulopathies médicamenteuses. Cardiologie francophone.*, http://www.cardiologie-francophone.com/valvulopathies-medicamenteuses.html, consulté le 7 octobre 2018.

> « J'ai émis sur ces résultats des réserves qui portaient sur la méthodologie utilisée, l'origine de biais de sélection et sur l'interprétation des décès dans l'enquête Cnamts 2 (absence de population témoin et de documents importants que sont les échographies, les comptes - rendus opératoires, anatomiques ou histologiques des valves). Le travail de A. Fournier et M. Zureik repose en grande partie sur les mêmes enquêtes Cnamts et de ce fait est sujet aux mêmes critiques »[840].

Des critiques concernant l'étude d'Agnès Fournier et Mahmoud Zureik sont également formulées par des membres des Laboratoires Servier. En effet, Nicolas Deltour, Maylis Coste et Isabelle Tupinon-Matthieuévoquent un biais concernant l'utilisation de la base de données de la Cnamts qui ne contient pas certains facteurs de risques (le poids des patients ou s'ils sont fumeurs) ni les comorbidités. Ils critiquent également des données utilisées qui sont issues des travaux d'Alain Weill et mettent en doute la fiabilité des résultats en comparaison avec l'étude de Catherine Hill et concluent sur leur désaccord concernant l'estimation en disant que :

> « Dans ce contexte, il est frappant que Fournier et Zureik, en partant des mêmes données que Hill, formulent une série d'hypothèses et de suppositions différentes, pour arriver à un nombre d'événements associées au benfluorex trois fois plus élevé »[841].

L'ensemble de ces éléments est très intéressant dans le cadre de notre étude, car cela repose sur la question de la reconnaissance *à posteriori* d'une pathologie passée inaperçue pendant plus de trente ans. Il ne s'agit pas ici de commenter les données épidémiologiques produites mais de souligner d'une part la démarche novatrice qui consiste à estimer l'impact du Mediator® alors même que les cas n'ont pas été étiquetés comme tels sur la base des données de la Cnamts permettant de mettre en évidence des signaux silencieux. S'il est difficile d'identifier avec certitude les décès liés au Mediator® de manière rétrospective, qu'en est-il alors des victimes

---

[840] Jean ACAR, *1300 décès par insuffisance valvulaire attribuable au Benfluorex : cette estimation est-elle crédible ?*, http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/1300-deces-benfluorex.pdf, consulté le 25 mars 2012.

[841] Nicolas DELTOUR, Maylis COSTE et Isabelle TUPINON-MATHIEU, « Letter to the Editor », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 6, p. 584–585 ; Nicolas DELTOUR, Maylis COSTE et Isabelle TUPINON-MATHIEU, « Re: Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 6, p. 584-585; author reply 586-588.

potentielles qui ne sont pas décédées ? C'est l'objectif de la campagne de dépistage demandée par l'Afssaps sur laquelle nous allons nous concentrer désormais.

B. La mise en place d'un dépistage systématique par l'agence du médicament[842]

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) établit un protocole de suivi des patients exposés au Mediator® en décembre 2010. Les personnes ayant pris du Mediator® ou un des génériques entre 2006 et 2009 sont invités, par une lettre de l'Afssaps, à s'adresser aux cardiologues afin de réaliser une échocardiographie Doppler[843]. À la suite de cet examen, les cardiologues sont invités à remplir pour chaque patient des fiches spécifiques.

La Société française de cardiologie a soutenu la mise en place de l'étude prospective de l'Afssaps et a mis à disposition non seulement un descriptif de l'étude ainsi que les formulaires à compléter et l'algorithme d'inclusion des patients expliquant la démarche à suivre en fonction des situations rencontrées en rappelant les éléments permettant d'orienter le diagnostic (Figure 6.6). De même, le Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux (SNSMCV) a mis en ligne en janvier 2011 un dossier spécial Mediator® pour guider les cardiologues dans ce dépistage « compte tenu de l'importance des répercussions en termes de santé publique et médiatique de ce dossier »[844].

---

[842] Le terme employé ici est un terme générique faisant référence à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

[843] Courrier du 24 décembre 2010 de l'Afssaps à l'ensemble des cardiologues français.

[844] *SNSMCV > Le point sur l'affaire Médiator*, http://www.syndicardio.com/article.php3?id_article=2386&lang=fr, consulté le 9 octobre 2018.

Figure 6.6. « Algorithme de l'étude de suivi prospectif » mis en ligne par la Société française de cardiologie[845].

D'après ce schéma, l'ensemble des patients traités par benfluorex avec une suspicion d'anomalie valvulaire doivent être adressés à un cardiologue par le médecin généraliste. Le cardiologue est ensuite amené à mener un examen par échocardiographie et à compléter une fiche d'inclusion qu'il doit transmettre à l'Afssaps.

2576 fiches ont été retournées à l'Afssaps et analysées entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011. L'étude de ces fiches est réalisée par David Koenig dans son mémoire de Master 2 de Santé Publique Recherche[846]. Le mémoire de master de David Koenig (contemporain des rapports du Sénat, de l'Assemblée nationale et des Assises du Médicament que nous évoquions dans le chapitre 4) a pour but de :

> « Déterminer les facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients ayant été exposés au benfluorex »[847].

L'auteur du mémoire estime qu'entre 200 000 et 300 000 patients ont été traités par an jusqu'à fin 2009 et rappelle que l'Afssaps a estimé qu'il y avait 5 millions de personnes traitées par Mediator® sur la durée totale de sa commercialisation[848] et rappelle que le ministre de la Santé, Xavier Bertrand, a appelé publiquement les usagers du Mediator® à consulter leur médecin traitant. Il indique par ailleurs que d'après les données de la Cnamts, l'Afsspas avait estimé qu'il y aurait 600 000 consultations. Ainsi sur cette base seuls 0,43% des consultations prévues ont fait l'objet d'une fiche.

La prévalence des atteintes cardiaques potentiellement imputables au Mediator® est de 471 fuites aortiques ou mitrales possiblement imputables au Mediator®. L'auteur du mémoire précise que :

---

[845] *Modalités de surveillance échographique des patients ayant été traités par benfluorex et annonce de l'ouverture d'une étude de suivi mise en place avec le concours scientifique de la SFC / Société Française de Cardiologie*, https://www.sfcardio.fr/modalites-de-surveillance-echographique-des-patients-ayant-ete-traites-par-benfluorex-et-annonce-fe-louverture-dune-etude-de-suivi-mise-en-place-avec-le-concours-scientifique-de-la-sfc, consulté le 7 octobre 2018.

[846] David KOENIG, « Facteurs associés à une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex : Analyse des 2576 fiches cliniques et échographies adressées à l'AFSSAPS entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011 » Mémoire de Master 2 de Santé Publique Recherche - Option Épidémiologie, AFSSAPS, Paris, 2011.

[847] *Ibid.*, p. 5.

[848] *Ibid.*, p. 9.

> « Cette étude ne permet pas d'estimer avec précision la prévalence des fuites aortiques et/ou mitrales chez les patients exposés au benfluorex en raison de la méthodologie utilisée. Nous communiquerons ici les chiffres de prévalence observés sur notre échantillon, pour information, en ayant à l'esprit qu'ils sont probablement surestimés.
> Sur l'ensemble de l'échantillon, 657 fuites aortiques et/ou mitrales de grade supérieur ou égal à 1 ont été recens.es, soit une prévalence de 29.5% (toutes étiologies de fuite valvulaire confondues).
> Parmi ces 657 fuites, une étiologie autre que le benfluorex a été identifiée pour 186 d'entre elles : il peut s'agir de rhumatisme articulaire aigu, de dégénérescence fibroélastique, de maladie de Marfan, d'endocardite infectieuse… »[849].

Ainsi, les étiologies renseignées sont celles diagnostiquées par les cardiologues. À la lumière des arguments que nous avons déployés dans le chapitre 5 nous pouvons constater que cet effectif est probablement sous-estimé dans la mesure où l'auteur indique que les cardiologues ont entre autres indiqué dans certains cas une origine rhumatismale des valvulopathies.

David Koenig indique qu' « au total, 236 cardiologues ont renvoyés au moins une fiche d'inclusion, soit en moyenne 11 fiches par médecins, avec une médiane à 4 » et que « la très grande majorité des fiches (plus de 90%) provenaient de médecins libéraux »[850]. 82 médecins (soit un tiers de l'échantillon) n'a adressé qu'une seule fiche. Ainsi, environs 3,47% des cardiologues ont retourné au moins une fiche, c'est-à-dire qu'il n'y aurait eu que 3,47% des cardiologues français chez qui des usagers Mediator® auraient consulté.

Les conclusions de son étude sont les suivantes :

> « Un mésusage important du benfluorex est montré puisque près de 2/3 des personnes exposées au benfluorex ne sont pas diabétiques. L'indication « surpoids isolé » est retrouvée chez plus de la moitié des patients (52.6%), cette valeur étant majorée chez les femmes (61.4%). Une indication approuvée, c'est à dire qui rentre dans le cadre de l'AMM du benfluorex, est retrouvée dans 23% des cas seulement.
> Parmi les facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1, sont retrouvés les facteurs de risque classiquement associés aux valvulopathies sous fenfluramine et dexfenfluramine : un âge élevé, les sujets de sexe féminin, et une relation

[849] *Ibid.*, p. 18.
[850] *Ibid.*, p. 14.

> dose-dépendante entre la prise de benfluorex et la présence d'une valvulopathie. Notre étude montre également que les patients ayant arrêté le benfluorex depuis moins d'1 an sont plus à risque de présenter une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 que les patients ayant arrêté depuis plus de 1 an (OR=1.84 [1.13-3.00]) »[851].

Dans ses conclusions, David Koenig ne tient pas compte des variations des indications d'autorisation de mise sur le marché du Mediator® impliquant un déplacement du cadre de l'AMM qui n'est pas nécessairement suivie d'effets dans la pratique par un ajustement des prescriptions et ne prend pas en considération de l'année de prise de la molécule.

Une lettre de l'agence est adressée aux cardiologues le 28 février 2011, afin qu'ils cessent de compléter ces fiches en raison de la mise en place d'un protocole d'étude.

Une seconde étude de « cohorte longitudinale prospective », baptisée REFLEX, débute en janvier 2011. Elle est financée par l'Afssaps et réalisée par l'Inserm et a pour but d'étudier :

> « L'évolution échographique des atteintes valvulaires (régression, stabilité ou progression) chez les patients ayant été traités par benfluorex » sur 3 ans. L'étude doit inclure 1000 patients traités avec le Mediator® entre 2006 et 2009 « ayant une fuite aortique et/ou mitrale de grade ≥ 1 »[852].

Dans cette étude rétrospective il est demandé aux cardiologues de remplir un formulaire pour « tous les patients traités par le benfluorex »[853]. Il est constitué de deux pages, l'une relevant les informations sur le patient et l'autre concernant les résultats de l'observation échocardiographique.

La première page invite le cardiologue à renseigner les informations en précisant si eux et leurs patients ont reçu le courrier d'information de la part de l'Afssaps, d'indiquer les caractéristiques du patient (date de naissance, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle)

---

[851] D. KOENIG, *Facteurs associés à une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex*, *op. cit.*

[852] Synopsis de l'étude Reflex (pour recherche sur l'évolution des fuites valvulaires et benfluorex), téléchargeable sur le site de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : *Informations des professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Informations-des-professionnels-de-sante/(offset)/2, consulté le 5 octobre 2018.

[853] Pour mettre en place cette étude, l'Afssaps indique dans une lettre aux cardiologues datée du 28 février 2011 de stopper l'envoi des fiches de la première étude. Mais ceux-ci vont néanmoins retourner les fiches jusqu'à fin mai 2011.

ainsi que ces « antécédents médicaux et facteurs de risques du patient », notamment liés aux troubles du métabolisme, mais également neurologiques, cardiaques, infectieux (rhumatisme articulaire aigu) ou psychiatriques, ainsi que les traitements éventuellement associés. En effet, le formulaire recense les « traitements potentiellement inducteur de valvulopathie/HTAP ». Ce document invite également le médecin à indiquer si le patient a subi un remplacement valvulaire et de quel type.

La seconde page est consacrée à l'échocardiographie pour chaque valve (aortique, mitrale, tricuspide et pulmonaire) l'épaisseur, la présence de calcification, la régurgitation éventuellement observée et son grade ainsi que la présence d'une sténose doivent être indiqué. La fraction d'éjection et les diamètres du ventricule gauche ainsi que la pression artérielle pulmonaire sont également à noter. Les conclusions de l'examen sont possiblement de quatre ordres :

- « Absence d'atteinte valvulaire (ne pas enregistrer les boucles) »
- « Anomalie valvulaire caractéristique d'une autre étiologie (ne pas enregistrer les boucles) »
- « Anomalie valvulaire possiblement liée au benfluorex ou doute (enregistrer et conserver les boucles) »
- « Suspicion d'une HTAP (vitesse maximale de fuite tricuspidienne > 2,8 m/s) → Merci d'adresser le patient au centre national de référence de l'HTAP ou au centre de compétence de l'HTAP et de signaler le cas au Pr Simonneau & Pr Humbert, Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire Sévère, Hôpital Antoine Béclère, [adresse]). Les centres et les correspondants sont décrits sur le lienhttp://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-France.asp. »

Les résultats de cette étude sont les suivants :

> « Parmi les facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1, sont retrouvés les facteurs de risque classiquement associés aux valvulopathies sous fenfluramine et dexfenfluramine : un âge élevé, les sujets de sexe féminin, et une relation dose-dépendante entre la prise de benfluorex et la présence d'une valvulopathie. Notre étude montre également que les patients ayant arrêté le benfluorex depuis moins d'1 an sont plus à risque de présenter une fuite

aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 que les patients ayant arrêté depuis plus de 1 an (OR=1.84 [1.13-3.00]). »[854]

Comme le précise l'auteur du mémoire, cette étude est basée sur le volontariat des cardiologues. Au regard de l'argumentaire déployé dans le chapitre 5, nous pouvons noter également que la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuse n'a certes pas eu lieu durant la période de commercialisation du Mediator®, mais qu'il ne suffit pas de retirer un médicament en évoquant les causes de ce retrait pour que soudainement les cardiologues soient en mesure de reconnaître une pathologie qu'ils ont longtemps attribuée à d'autres causes. Cela nécessite de remettre en cause un savoir existant qui s'appuie également sur un œil exercé à identifier certains signes échocardiographiques. Pour préciser ce qu'il en est-il de la perception des cardiologues concernant ce dépistage nous pouvons croiser ces observations avec les réponses à notre enquête auprès des cardiologues.

C. Le dépistage vu par des acteurs concernés

1. Le dépistage vu par des cardiologues

80,35% des cardiologues interrogés ont déclaré avoir effectué des dépistages de patients exposés au Mediator®. Les cardiologues interrogés ayant effectué des dépistages en ont fait au minimum deux et au maximum 400, la moyenne se situant à 57,69 et la médiane à 40 dépistages.

54,67% des cardiologues ayant effectué des dépistages déclarent avoir diagnostiqué des valvulopathies médicamenteuses imputables au Mediator®[855]. Ceux-ci ont au minimum diagnostiqué 1 valvulopathie et au maximum 20 avec une moyenne de 3,8 et une médiane de 2 valvulopathies. Ainsi, pour les 74 cardiologues ayant déclaré un nombre de valvulopathies médicamenteuses diagnostiquées le total d'usagers présentant cette lésion est de 288[856]. En

[854] D. KOENIG, *Facteurs associés à une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex*, *op. cit.*, p. 5.

[855] Nombre de cardiologues ayant effectué des dépistages = 139.

[856] Il est également intéressant de constater que dans certains cas, des cardiologues ayant déclaré avoir des patients sous Mediator® n'ont pas effectué de dépistage et inversement, des cardiologues ayant déclaré ne pas avoir de patients sous Mediator® ont été amenés à effectuer des dépistages. Ce deuxième phénomène s'explique par le fait que certains usagers ont consulté pour la première fois un cardiologue après le retrait du Mediator® ou bien ont pu être amené à changer de

inférant du nombre des cardiologues interrogés au nombre total de cardiologues en exercice, toutefois sans données précises sur la représentativité de notre échantillon, l'enquête permettrait d'estimer le nombre valvulopathies détectées lors du dépistage qui serait de l'odre de 11 300 valvulopathies[857] (288 x 6800 cardiologues en France/ 173 interrogés).

D'après le graphique ci-dessous (Figure 6.7) on constate qu'il s'agit pour les 288 malades dépistés principalement de valvulopathies mineures. En effet, plus le grade est important, plus la fréquence est faible.

Figure 6.7. Fréquences déclarées des différents stades de valvulopathies médicamenteuses identifiées par les cardiologues interrogés[858].

cardiologue comme nous l'avons vu dans le chapitre 5. Concernant le fait que certains cardiologues ayant des patients sous Mediator® n'aient pas effectué de dépistage nous pouvons évoquer plusieurs hypothèses, tout d'abord les patients étaient peut-être déjà diagnostiqués, cette hypothèse est peu probable au regard de l'argumentaire développé dans cette thèse concernant la non-reconnaissance de la pathologie. Par ailleurs, ils n'ont peut-être pas reçu de lettre les invitant à effectuer un dépistage (celle-ci ayant été adressé seulement aux usagers du Mediator® de novembre 2007 à novembre 2009) ou leur médecin traitant n'a pas jugé nécessaire de les orienter vers leur cardiologue ou les usagers n'ont pas ressenti de symptômes particuliers et n'ont pas consulté de médecin, ensuite, cela peut résulter de la mobilité des usagers ou des cardiologues, ayant amené les usagers à consulter un cardiologue. Les usagers ont pu également faire l'objet d'un remplacement valvulaire, il n'était donc pas nécessaire d'effectuer un dépistage. Enfin dernière hypothèse que nous ne pouvons exclure, les usagers en question ont également pu décéder (des suites d'une pathologie cardiaque ou d'une autre cause).

[857] Sur la base de 6000.

[858] Nombre de cardiologues ayant déclaré avoir détecter des valvulopathies médicamenteuses = 74.

Dans le cas où les cardiologues interrogés ont constaté une valvulopathie médicamenteuse, ils déclarent que leur démarche de prise en charge (Figure 6.8) consistait principalement à en discuter avec des collègues ou bien à rechercher des informations. Certains demandaient un second avis sur le patient en question. Plus rarement, ils réalisaient un examen complémentaire.

Figure 6.8. Démarche de prise en charge des patients présentant des valvulopathies médicamenteuses d'après les cardiologues interrogés.

Par ailleurs, les cardiologues enquêtés n'ont majoritairement pas eu l'occasion de voir une pièce opératoire dans le cadre d'une chirurgie valvulaire ou d'une autopsie, seul 22,54% déclarent en avoir vu[859]. Leurs connaissances des valvulopathies reposent donc principalement sur l'échocardiographie.

Parmi les cardiologues interrogés, la majorité a rempli moins de 5 formulaires de l'Afssaps (79,19%). 6,36% en a rempli entre 5 et 10, 8,67% entre 10 et 20 et 5,78% en ont rempli plus de 20 (Figure 6.9).

[859] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 6.9. Nombre de formulaires de l'Afssaps que les cardiologues interrogés déclarent avoir remplis[860].

Il est surprenant de constater que le nombre de formulaires que les cardiologues interrogés déclarent avoir remplis n'est pas cohérent avec le nombre de patients dont ils estiment que la valvulopathie est imputable au Mediator®. En effet, dans certains cas le nombre de fiches remplies déclaré est inférieur au nombre de valvulopathies diagnostiquées. Le contraire s'observe également, mais ceci est moins surprenant, car des patients ont pu prendre du Mediator® et ne pas développer de valvulopathie et sont donc exclus de l'étude prospective.

Le temps de remplissage du formulaire est estimé à moins de 15 minutes pour près de 75% des cardiologues interrogés (Figure 6.10).

[860] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 6.10. Estimation par les cardiologues interrogés du temps nécessaire pour compléter un formulaire de l'Afssaps[861].

Cette durée semble assez conséquente au regard de la durée médiane des consultations qui se situe à environ 36 minutes (et une durée moyenne de 51 minutes) d'après ce que nous avons présenté dans le chapitre 5.

Les cardiologues interrogés ont rencontré peu de difficultés lors du remplissage du formulaire de l'Afssaps (Figure 6.11). Il faut noter ici le taux important de « sans réponse ».

Figure 6.11.Difficultés rencontrées par les cardiologues interrogés avec les formulaires de l'Afssaps[862].

Nous ne pouvons ignorer qu'il s'agit ici de données obtenues sur la base des déclarations des cardiologues néanmoins, nous pouvons constater que dans la pratique déclarée des

[861]Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

[862] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

cardiologues interrogés, le dépistage des valvulopathies médicamenteuses augmentait le temps de consultation mais qu'il a tout de même permis de diagnostiquer des patients comme ayant des lésions imputables au Mediator®.

2. *Le dépistage vu par des usagers*

Nous pouvons ensuite croiser cette vision du dépistage par les données issues de l'enquête destinée aux cardiologues, avec la manière selon laquelle le dépistage a été vécu par des usagers du Mediator®.

Les usagers interrogés sont 56,62%[863] à déclarer avoir reçu un courrier d'information de l'Afssaps les invitant à réaliser un dépistage chez un cardiologue (4,42% sans réponse).

Et ils sont 79,41%[864] à déclarer avoir effectué une échographie de dépistage (9,56% déclarent ne pas en avoir réalisé, 11,76% n'ont pas donné de réponse). Ainsi, certains usagers ont entrepris de réaliser un dépistage en l'absence de courrier les invitant à le faire.

Parmi les usagers interrogés ayant effectué une échographie de dépistage, on constate (Figure 6.12) que la majorité déclare que « le cardiologue a constaté une anomalie qui pourrait être en lien avec la prise de Mediator® » (54,63%). 37,96% d'entre eux déclarent que « le cardiologue n'a pas constaté d'anomalie » et 7,41% déclarent que « le cardiologue a constaté une anomalie sans lien avec la prise de Mediator®.

Figure 6.12.Conclusions évoquées par les usagers interrogés de l'examen échocardiographique de dépistage qu'ils ont réalisé[865].

[863] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[864] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[865] Nombre total d'usagers concernés = ayant effectué une échographie de dépistage = 108.

Nous pouvons noter que parmi les usagers interrogés déclarant que leur cardiologue a constaté une anomalie qui pourrait être en lien avec la prise de Mediator® quatre sont issus du groupe 2, ils sont reconnus comme n'ayant pas une valvulopathie médicamenteuse. On peut émettre deux hypothèses la première étant qu'il s'agisse d'un « faux positif », le cardiologue ayant diagnostiqué à tort une valvulopathie médicamenteuse, soit que les usagers en question aient mal compris le diagnostic du médecin.

La majorité des usagers interrogés ayant effectué une échographie de dépistage déclare ne pas savoir si le cardiologue a rempli un questionnaire de l'Afssaps (et/ou une déclaration de pharmacovigilance) à la suite de l'examen (Figure 6.13).

Figure 6.13. Part des usagers déclarant que leur cardiologue a complété un formulaire de l'Afssaps et/ ou une déclaration de pharmacovigilance[866]

On constate effectivement que les usagers ayant effectué une échographie de dépistage ne savent pas si le cardiologue a complété un formulaire dans 62,96% des cas. Ils déclarent savoir que cette démarche a été effectuée dans seulement 20,37% des cas. D'une manière générale on peut penser que si les usagers interrogés ne savent pas si le cardiologue a rempli un formulaire, soit ils ne s'en rappellent plus, soit le cardiologue n'a pas effectué cette démarche. Il est en effet peu probable qu'il l'ait fait en dehors de la consultation.

Le croisement des données concernant la reconnaissance médicale des valvulopathies des usagers ayant consommé du Mediator® entre 2006 et 2009 montre qu'il y a tout d'abord un décalage dans les observations effectuées. Les données issues de l'étude de suivi des patients

[866] Nombre total de cardiologues ayant effectué une échographie de dépistage = 108.

exposés au benfluorex suggèrent que seuls 236 cardiologues ont retourné au moins une fiche, ce qui représente 3,47% des cardiologues français qui effectueraient un suivi des patients sous benfluorex. Notre enquête auprès des cardiologues indique qu'ils sont 139 à déclarer avoir effectué des dépistages. Il est peu probable que notre échantillon se superpose à un tel point du nombre de cardiologues ayant retourné une fiche à l'Afssaps. Cela suggère que des cardiologues ont pu effectuer des dépistages sans nécessairement remplir de fiche clinique, ceci est renforcé par le temps conséquent que représente pour eux le remplissage du formulaire (notamment pour effectuer le suivi d'un patient exposé au benfluorex sans lésion).

Au total, il y aurait eu seulement 2576 fiches sur les 600 000 attendues soit 0,43% des usagers qui auraient consulté. Au sein de notre échantillon d'usagers, ils sont 107/136 à déclarer avoir effectué une échographie de dépistage.

Par ailleurs, les conclusions de David Koenig renforcent notre hypothèse de croisement étiologique dans la mesure où des fiches ont été retournées en comportant notamment l'indication de valvulopathie rhumatismale.

III. Indemniser la victime de scandale sanitaire : entre continuité et nouveauté

Dans un sens juridique le terme « victime » est généralement employé comme synonyme de partie lésée, de plaignant, de partie civile, de personne ayant subi un préjudice, ou ayant personnellement souffert d'un dommage causé par autrui par infraction à la loi. Classiquement la temporalité de la constitution d'une personne lésée en victime consiste à identifier un dommage, de constater un lien de causalité avec une infraction pénale par un jugement qui ouvre sur la reconnaissance sociale et la réparation. Dans une affaire impliquant un médicament comme celle du Mediator® cette chronologie est bouleversée puisque les victimes ignorent le lien de causalité entre une maladie qui est de fait un dommage causé par un médicament. Les victimes étant multiples et ignorant la causalité leur reconnaissance dure dans le temps. La procédure juridique est lente, de l'ordre de dix ans dans le cas du Mediator®. Afin de ne pas laisser les souffrances corporelles, morales et matérielles des personnes ayant subi un préjudice sans réponses les démarches d'indemnisation peuvent précéder le jugement d'une infraction légale

par la mise en place d'une procédure d'indemnisation indépendante. Ainsi, après le retrait du Mediator® la mise en place de Loi n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011[867], une prise en charge des victimes exposées à ce médicament par un fonds d'indemnisation via l'Oniam devient possible.

De ce fait les victimes ont plusieurs options possibles pour demander une indemnisation : se constituer partie civile dans les procédures pénales, engager des procédures civiles ou bien avoir recours au fond d'indemnisations mis en place à l'Oniam.

Si les usagers du Mediator®, se considérant victimes (sur le plan physique ou psychologique) peuvent s'engager ainsi dans une ou plusieurs procédures il reste en pratique la question si elles le font et si oui de quelle manière elles s'en saisissent. Ce questionnement sera poursuivi notamment à partir de notre enquête réalisée auprès d'usagers du Mediator®. En revanche, nous ne proposons pas ici une analyse juridique de l'affaire puisque la juridiction est encore en cours et le commentaire juridique ne relève ni des objectifs, ni de la discipline dans laquelle cette thèse s'inscrit. Néanmoins, pour comprendre les mécanismes de reconnaissance du dommage, impliquant une expertise médicale du dossier des plaignants et pour analyser leur recours au droit en pratique il a semblé nécessaire de dresser un panorama synthétique des possibilités qui s'offraient aux usagers du Mediator® s'estimant victime ou à leur ayant droit et des procédures juridiques engagées depuis 2010.

A. Les recours judiciaires possibles pour les victimes du Mediator®[868]

1. Information judiciaire instruite à Paris

L'information judiciaire est ouverte le 18 février 2011. Elle fait suite à plusieurs plaintes d'usagers déposées dès novembre 2010. Les Laboratoires Servier sont poursuivis pour :

> « Obtention indue d'autorisation, tromperie sur les qualités substantielles (pour la période allant de 1976 à 1995), tromperie sur les qualités

[867] « LOI n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011 ».

[868] N'étant pas juristes, nous présentons brièvement les possibilités de recours des usagers du Mediator® mais je procédons pas à une analyse détaillée des procédures en cours et des décisions rendues. Il s'agit simplement de donner un apperçu.

> substantielles avec mise en danger de l'homme (1995-2009) et escroquerie »[869].

Jacques Servier a été mis en examen le 21 septembre 2011 dans le cadre de cette procédure, mais celui-ci est décédé en avril 2014. L'instruction s'ouvre sur les chefs « d'homicides involontaires » pour lesquels toutefois Jacques Servier n'était pas poursuivi. Au total, une trentaine de personnes ont été mises en examen incluant des responsables des Laboratoires Servier et de l'agence du médicament, dix personnes morales et quatorze personnes physiques[870] pour :

> « Tromperie aggravée par la mise en danger de l'homme ainsi que ceux d'ingérence et de prise illégale d'intérêt, de complicité et recel de ces délits »,
> « Homicides involontaires par violation manifeste d'une obligation de sécurité ou de prudence » et de « blessures volontaires aggravées ».

Il était prévu un premier procès au premier semestre 2015 concernant le volet tromperie, escroquerie et conflits d'intérêts puis un autre procès plus tard pour le volet homicide et blessures involontaires, mais aucune date n'a été fixée.

En mai 2017, la cour d'appel de Paris rejette deux recours de Servier ce qui pousse le laboratoire à se pourvoir en cassation, mais ceci n'est « pas suspensif et n'a donc pas empêché le parquet de Paris de prendre ses réquisitions »[871]. En septembre 2017, les juges d'instruction ont renvoyé les Laboratoires Servier et l'agence du médicament devant le tribunal correctionnel de Paris. Le procès pénal devrait avoir lieu, en 2019, mais aucune date de tenue du procès n'est fixée à ce jour.

---

[869] *Mediator : Jacques Servier mis en examen, les témoignages gênants affluent*, https://mobile.lemonde.fr/societe/article/2011/09/21/mediator-jacques-servier-entendu-par-un-juge_1575600_3224.html?xtref=https://www.google.com/, consulté le 9 octobre 2018.

[870] *Le procès du Mediator aura lieu d'ici fin 2018*, http://sante.lefigaro.fr/article/le-proces-du-mediator-aura-lieu-d-ici-fin-2018/, consulté le 8 octobre 2018.

[871] *Mediator: le parquet demande un procès pour les laboratoires Servier et l'ANSM - L'Express*, https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/mediator-le-parquet-demande-un-proces-pour-les-laboratoires-servier-et-l-ansm_1911402.html, consulté le 8 octobre 2018 ; Valerie de SENNEVILLE, *Mediator : le parquet signe un réquisitoire au vitriol contre Servier*, https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/030379538446-mediator-le-parquet-signe-un-requisitoire-au-vitriol-contre-servier-2093948.php#Xtor=AD-6000, consulté le 14 juin 2017.

2. *Procédure en citation directe pour « tromperie aggravée » au Tribunal de Nanterre*

La procédure en citation directe pour « tromperie aggravée » au Tribunal de Nanterre comportait plus de 700 parties civiles demandant réparation. Il s'agit d'une procédure inédite dans ce type d'affaires, choisi pour sa rapidité présumée car elle ne nécessite pas d'instruction préalable, permettait également à des usagers du Mediator®, n'ayant pas ou très modérément développés de lésions cardiaques imputables à la molécule de se constituer partie civile au mois de janvier 2011.

La première audience de procédure s'est tenue en septembre 2011 et a débouché sur l'ouverture du procès le 14 mai 2012. Cependant, suite à des questions prioritaires de constitutionnalité (QPC) déposées par les Laboratoires Servier le procès a été reporté en 2013. Les QPC en question concernant la dualité de juridiction saisie (en raison de la procédure pénale parisienne) et un délai de prescription pour le délit de tromperie.

Lors de la reprise en 2013, le procès a de nouveau été reporté en raison de la procédure en cours à Paris. Une date de procès devait être fixée le 19 décembre 2014. Mais cela n'a pas été le cas. La procédure a été finalement jointe au procès parisien.

3. *Les procédures civiles*

Au civil, deux procédures ont abouti à une première décision d'indemnisation en octobre 2015. Les indemnités fixées paraissent dérisoires. En effet, la responsabilité civile des Laboratoires Servier a été reconnue le 22 octobre 2015 pour la première fois. Le TGI de Nanterre a estimé que les Laboratoires Servier étaient civilement responsables quant à la « défectuosité » du médicament. Le TGI de Nanterre a examiné les demandes d'indemnisations de deux victimes réclamant respectivement 900 000€ et 125 000€ en réparation de séquelles. Pour la première victime, le laboratoire a été condamné à lui verser 27 000€, il faut noter que cette personne avait obtenu en septembre 2014 auprès de la cour d'appel de Versailles que Servier lui verse 50 000€ au titre de provisions. Ainsi, cette victime devait rendre 23 000€ au laboratoire. La seconde victime a reçu 10 000€ du laboratoire.

Certains patients (45) ayant consommé du Mediator ont également poursuivi les Laboratoires Servier en référé pour « préjudice d'anxiété »[872] en décembre 2015. Ils n'ont pas développé de lésions cardiaques mais vivent dans l'angoisse de développer ce type de pathologie. En janvier 2016, le tribunal administratif de Nanterre s'est prononcé sur ce préjudice qui a été reconnu pour 12 plaignants.

B. Le « Collège benfluorex » à l'office d'indemnisation : un « cas d'école »[873] ?

Compte tenu des délais de la justice pénale, une autre voie, moins classique dans ce type d'affaires, a été ouverte via une demande d'indemnisation à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam). Ce dispositif n'est généralement pas utilisé pour l'indemnisation des accidents médicamenteux.

L'Oniam a été créé en 2002 par la « loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé »[874]. Placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, l'Oniam « a pour missions principales d'indemniser les victimes d'aléas thérapeutiques et d'assurer le bon fonctionnement du dispositif de réparation des accidents médicaux »[875]. Ses missions ont été élargies en 2004 par la « loi relative à la politique de santé publique ».

C'est une procédure amiable, rapide, gratuite et prenant en charge les frais d'expertise nécessaire à l'instruction des dossiers.

---

[872] « Reconnu en mai 2010 par la Cour de cassation et a donné lieu depuis à de nombreuses condamnations et indemnisations, dans des dossiers emblématiques comme celui de l'amiante, des prothèses mammaires PIP ou encore du Distilbène » (Claire Hache « Mediator face au « préjudice d'anxiété » : « Cette petite voix dans ma tête qui imagine le pire » », *L'Express.fr,* 17/09/2015 http://www.lexpress.fr/actualite/societe/justice/mediator-face-au-prejudice-d-anxiete-cette-voix-dans-ma-tete-qui-imagine-le-pire_1716325.html

[873] (Irène Frachon sur France Inter 16/02/2016)

[874] « LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ».Didier TABUTEAU, *Les droits des malades et des usagers du système de santé, une législature plus tard: actes du Colloque chaire Santé/CISS*, Paris, Presses de Sciences Po, 2007 ; M. BACACHE-GIBEILI, A. LAUDE et D. TABUTEAU, *La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades 10 ans après*, *op. cit.* ; Dominique PORRA, « Les mécanismes d'indemnisation des victimes de soins : État des lieux après plus de dix ans d'application de la loi du 4 mars 2002 » Thèse de doctorat. Spécialité Droit privé et Sciences criminelles, Université de Montpellier I, Montpellier, 2013.

[875] *Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2011*, http://www.senat.fr/rap/a10-090/a10-09062.html, consulté le 9 octobre 2018.

Au départ, cette instance est mise en place pour faire face à la question de la faute, qui n'est pas toujours évidente dans les dommages liés aux soins. En effet, cela permet de prendre en considération les aléas liés aux soins (comme les infections nosocomiales…) sans qu'il n'y ait de fautes identifiées à l'encontre d'un praticien ou d'un établissement de santé. Cette instance propose un « système extra-judiciaire »[876] pour traiter les conflits et a pour objectif la réparation de la victime de soins[877] et prend en charge les cas de complications de « vaccinations obligatoires, les accidents transfusionnels, les accidents de la recherche bio-médicale »[878] au titre de la solidarité nationale. Les demandes classiques de réparation via le dispositif de l'Oniam ont été étudiées par Janine Barbot, Myriam Winance et Isabelle Parizot en 2015[879]. Leur travail repose sur l'étude d'un corpus d'une centaine de plaintes anonymisées déposées à l'Oniam entre 2003 et 2009 et relevant du fonctionnement « normal » de l'Oniam si l'on peut dire.

La iatrogénie médicamenteuse ne faisant pas partie du périmètre d'action habituel de cette instance, le dispositif mis en place pour les victimes du Mediator® est une première en France. C'est Xavier Bertrand, Ministre de la santé en 2011, qui décide d'élaborer un dispositif d'indemnisation spécifique au Mediator® via l'Oniam afin de permettre une « indemnisation intégrale aux victimes tout en garantissant d'intenter une action pénale si elles le souhaitent » en réponse à l'annonce des Laboratoires Servier qui « se sont dit prêts à participer à l'indemnisation des victimes du Mediator »[880] du 24 janvier 2011. Ce dispositif est mis en place car Xavier Bertrand a jugé les propositions d'indemnisation de la part du laboratoire « inacceptables ». Dans cette perspective, Claire Favre, Présidente de la Chambre commerciale de la Cour de cassation rédige un rapport[881] afin d'établir les recommandations concernant l'indemnisation des victimes.

---

[876] D. PORRA, *Les mécanismes d'indemnisation des victimes de soins*, *op. cit.*, p. 33.

[877] *Ibid.*

[878] *Ibid.*

[879] J. BARBOT, M. WINANCE et I. PARIZOT, « Imputer, reprocher, demander réparation. Une sociologie de la plainte en matière médicale », *op. cit.* ; M. WINANCE, J. BARBOT et I. PARIZOT, « From loss to repair. A study of body narratives in patient claims for medical injury », *op. cit.* ; J. BARBOT et N. DODIER, « Face à l'extension des indemnisations non judiciaires. Le cas des victimes d'un drame de santé publique », *op. cit.*

[880] *Indemnisation des victimes du Mediator*, http://www.sante.gouv.fr/indemnisation-des-victimes-du-mediator.html, consulté le 17 mai 2012.

[881] Claire FAVRE, *Mission relative aux recommandations formulées en matière d'indemnisation des victimes de Mediator®*, 2011.

Le dispositif d'indemnisation des victimes entre en vigueur le 1er septembre 2011 suite au vote de l'article relatif à l'indemnisation des victimes du Mediator® contenu dans le projet de loi de finances rectificative pour 2011 du 29 juillet 2011[882].

La *loi n°2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011*[883] stipule que :

> « Toute personne s'estimant victime d'un déficit fonctionnel imputable au benfluorex ou, le cas échéant, son représentant légal ou ses ayants droit peut saisir l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales en vue d'obtenir la réparation des préjudices en résultant ».

L'article de loi précise que « l'auteur de la demande [doit apporter] tous les éléments d'information utiles ». Le demandeur est invité à remplir un formulaire spécifique et fournir un ensemble de pièces (pièces d'identité, preuve de prise du médicament, « documents relatifs à l'existence d'un déficit fonctionnel », « documents relatifs à la preuve des troubles et affections [considérés] comme en lien avec la prise de benfluorex », « documents relatifs à l'appréciation [des] préjudices »[884]).

Lorsque l'Oniam reçoit la demande d'indemnisation :

> « [il] en informe les organismes de sécurité sociale auxquels l'auteur de la demande est affilié. Les membres de l'Oniam, tels que les membres du conseil d'orientation[885] et les membres du collège d'experts sont tenus de déclarer leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises, établissements ou organismes dont l'activité entre dans le champ de compétence de l'office »[886].

---

[882]Voir http://www.leciss.org/sites/default/files/43-Indemnisation-victimes-Mediator-fiche-CISS.pdf (consulté le 4 novembre 2018).

[883] « LOI n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011 », *op. cit.*

[884] Formulaire de demande d'indemnisation et fiche pratique disponible sur le site de l'Oniam : http://www.oniam.fr/IMG/formulaires/formulair-et-fiche.pdf

[885] « Le conseil d'orientation, crée par la loi de financement pour la sécurité sociale pour 2009, est placé auprès du conseil d'administration de l'Oniam. Il est présidé par le président du conseil d'administration. Il a pour mission de fixer les orientations relatives aux missions d'indemnisation des victimes de contamination par le VIH et le VHC ayant pour origine une transfusion ou un produit dérivé du sang, des victimes de vaccinations obligatoires et des victimes de mesures sanitaires d'urgence » http://www.oniam.fr/oniam/mieux-connaitre-l-oniam/son-organisation/

[886] L'Oniam a mis en ligne les déclarations publiques des membres du conseil d'orientation ainsi que des membres du collège des experts du benfluorex qui sont téléchargeables : http://www.oniam.fr/oniam/declarations-publiques-d-interet/

La demande d'indemnisation est étudiée par le collège d'experts. Celui-ci est :

> « Présidé par un magistrat de l'ordre administratif ou un magistrat de l'ordre judiciaire, en activité ou honoraire, et comprend notamment une personne compétente dans le domaine de la réparation du dommage corporel ainsi que des médecins proposés par le Conseil national de l'ordre des médecins, par des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé ayant fait l'objet d'un agrément au niveau national [...], par les exploitants concernés ou leurs assureurs et par l'office »[887].

Si le collège d'experts « constate l'existence d'un déficit fonctionnel imputable au benfluorex, [il] émet un avis sur les circonstances, les causes, la nature et l'étendue des dommages ainsi que sur la responsabilité du ou des exploitants du médicament », celui-ci est ensuite chargé d'émettre un avis de son côté dans un délai de six mois.

Les personnes identifiées comme responsables « adressent à la victime ou à ses ayants droit, dans un délai de trois mois suivant la réception de l'avis du collège d'experts, une offre d'indemnisation visant à la réparation intégrale des préjudices subis ». La victime peut accepter ou non cette offre, selon qu'elle lui semble satisfaisante ou non.

La mise en place du dispositif s'est révélée compliquée. En effet, en juin 2012 le directeur de l'Oniam, Erik Rance annonce que l'Oniam « envoie aux Laboratoires Servier et aux victimes les avis des experts sur les premiers dossiers examinés »[888]. Si les Laboratoires Servier refusent d'indemniser les victimes ou si l'indemnisation n'est pas suffisante, la victime peut se réadresser à l'Oniam qui l'indemnise et demande au laboratoire d'être remboursée. À cette date, 7000 demandes ont été reçues et seulement 850 ont été traitées par l'Oniam.

---

[887] « Le collège d'experts mentionné à l'article L. 1142-24-4 comprend, outre son président : 1° Un médecin compétent dans le domaine de la cardiologie ; 2° Un médecin compétent dans le domaine de la pneumologie ; 3° Une personne compétente en réparation du dommage corporel ; 4° Un médecin proposé par le président du Conseil national de l'ordre des médecins ; 5° Un médecin proposé par les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé ayant fait l'objet d'un agrément au niveau national dans les conditions prévues à l'article L. 1114-1 ; 6° Un médecin proposé par les exploitants de médicaments contenant du benfluorex. Chaque exploitant peut confier le soin de formuler la proposition en son nom à son assureur ; 7° Un médecin proposé par le directeur de l'office mentionné à l'article L. 1142-22.

Les médecins mentionnés aux 4° à 6° sont choisis sur la liste nationale des experts en accidents médicaux mentionnée à l'article L. 1142-10 ou sur l'une des listes instituées par l'article 2 de la loi n° 71-498 du 29 juin 1971 relative aux experts judiciaires. » http://www.oniam.fr/infos-et-documents/lois-et-reglements/benfluorex/ Article R1142-63-1 CSP

[888] V COLLEN, *Victimes du Mediator : les indemnisations approchent - Les Echos.fr*, http://archives.lesechos.fr/archives/2012/LesEchos/21206-010-ECH.htm, consulté le 15 juin 2012.

Le 3 octobre 2012, le journal *Le Parisien / Aujourd'hui en France*, révèle que « 86% des dossiers de malades déjà examinés par le collège des experts de l'Oniam ont été jugés « sans lien de causalité » entre la prise de ce qui était un des produits phares des laboratoires Servier et la maladie ». La porte-parole des Laboratoires Servier, Lucy Vincent, précise que :

> « Ces données confirment que le risque de problème valvulaire liée à la prise du Mediator est rare et que, lorsqu'il y a un effet, il est peu important dans la majorité des cas ».

Irène Frachon quant à elle dénonce la « frilosité des experts » face à certaines situations, mais admet néanmoins que « beaucoup de dossiers sont rejetés à juste titre » car il y n'y a pas de filtre et que certaines personnes envoi des demandes d'indemnisation sans avoir développé la pathologie cardiaque qui est associé au Mediator®.

Ce qui est plus problématique c'est le rejet de certaines demandes, où les cas d'atteinte des valves du cœur sont relativement minimes, mais présentent les signes échographiques d'une atteinte médicamenteuse : les indemnités sont accordées en fonction du « déficit fonctionnel ». Ainsi, pour certains experts, les insuffisances valvulaires minimes ne doivent pas être indemnisées, car elles n'entraînent pas de déficit fonctionnel significatif pour le patient. Les experts ne tiennent pas compte du préjudice d'angoisse pour ces patients.

Comme certains experts sont critiqués pour ne pas tenir compte des dernières publications scientifiques, un nouveau président est nommé début 2014 et de nouveaux experts intègrent le collège d'expert. Ce changement entraîne une nette progression du taux d'indemnisation pour deux raisons principales :

- L'application de la jurisprudence qui permet de retenir le « lien de causalité en se fondant sur des présomptions d'imputabilités graves, précises et concordantes » : le doute profite désormais aux victimes
- Le recrutement d'experts en échographies (certains experts de l'ancien collège n'en pratiquaient pas mais devaient pourtant évaluer des échographies)

Par ailleurs, un allègement de la procédure (avec seulement deux examens des dossiers au lieu de trois) a permis d'accélérer la procédure.

Au 31 décembre 2017, 9 329 demandes d'indemnisations ont été déposées à l'Oniam, en 2017, 163 nouveaux dossiers ont été reçus par l'Oniam. Le collège a émis 9 136 avis depuis sa création dont 36% sont des avis d'indemnisation (soit 3251)[889].

Il faut noter que depuis janvier 2016, certains dossiers rejetés précédemment peuvent être réévalués par le collège. Selon la loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé, le Collège Benfluorex peut revenir sur certains rejets déjà prononcés et, s'il l'estime fondé, émettre un nouvel avis d'indemnisation :

> (1) « Si des éléments nouveaux sont susceptibles de justifier une modification du précédent avis » ;
> (2) « Si les dommages constatés sont susceptibles, au regard de l'évolution des connaissances scientifiques, d'être imputés au benfluorex »[890].

Ainsi, 1 430 dossiers ont été réévalués au 31 décembre 2017 et 321 nouveaux avis d'indemnisation ont été rendus[891]. Le Collège benlfuorex de l'Oniam a par ailleurs examiné également 90 dossiers d'aggravation.

Notamment grâce aux publications scientifiques récentes décrivant plus précisément les caractéristiques échocardiographiques des valvulopathies médicamenteuses (la problématique de la formalisation et des changements des connaissances sur les valvulopathies médicamenteuses et leur diffusion dans le groupe des cardiologues a été traitée dans la suite de la thèse).

Il est important de souligner ici la particularité du dispositif benfluorex au sein de l'Oniam, géré par une seule antenne et non pas éclaté dans les 22 Commissions de Conciliation et d'Indemnisation. Ce système d'indemnisation via l'Oniam fait en effet figure d'exception dans le paysage des accidents médicamenteux. Ceci est d'ailleurs pointé du doigt par d'autres associations de victimes d'effets indésirables de médicament, revendiquant une égalité des recours possibles. Ainsi, un colloque s'est tenu à l'Assemblée nationale le 13 mars 2015 sur le thème « faut-il repenser le droit des victimes d'effets indésirables de médicaments ? », dans le cadre de la discussion autour de la loi santé, organisé à l'initiative de plusieurs associations de victimes. Le colloque donnait la parole à plusieurs associations, collectifs inter associatifs et juristes spécialisés en droit médical dans

---

[889] ONIAM, *Rapport d'activité*, 2017, p. 53.

[890] « LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé ».

[891] ONIAM, *Rapport d'activité*, *op. cit.*, p. 54.

le but d'appeler les parlementaires à « améliore la situation des victimes, notamment en créant un fonds d'indemnisation « produit de santé » spécifique »[892]. La revendication de la généralisation de la procédure d'indemnisation des victimes du Mediator® se fonde sur le constat que la voie amiable est souvent une « impasse pour les victimes de médicaments »[893]. Les victimes doivent déposer un dossier devant une des Commissions de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (CCI) dont les conditions d'accès sont les suivantes :

- Accident médical survenu après le 4 septembre 2001 ;
- Seuil de gravité élevé (décès, taux d'atteinte permanente supérieur à 24%, durée du déficit fonctionnel supérieur à 50%) ;
- Demande dans les dix ans après consolidation de l'état de santé ou de son aggravation ;

Les seuils de gravité et la question de l'imputabilité représentant de réels obstacles, « moins de 2% des indemnisations versées par l'Oniam concernent des iatrogénies médicamenteuses »[894] car il est souvent très difficile de démontrer la défectuosité du médicament. Suite au cas du Mediator®, les associations militent pour un élargissement de ce dispositif aux événements sériels de ce type. Et ainsi, le décret n°2017-810 du 5 mai 2017[895] charge l'Oniam de l'indemnisation des victimes du valproate de sodium (Depakine®) suite à la mobilisation de l'Association d'aide aux parents souffrant d'un syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC)[896]. Un collège d'expert spécifique est créé sur le même modèle que le collège d'experts benfluorex.

C. Les usagers du Mediator® interrogés et leurs recours

Face à ces réponses politiques significatives et aux changements profonds de la prise en charge des préjudices des personnes benfluorex se pose la question comment en pratique les victimes ont – ou non- saisi l'Oniam ou la justice et de quelle manière elles l'ont fait au-delà des

---

[892] Communiqué de presse du 17 mars 2015 relatif au colloque

[893] Victimes d'effets indésirables graves de médicaments. Etats des lieux et recommandations. Note de synthèse conjointe, Février 2015, p.18

[894] *Ibid* p19

[895] « Décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés ».

[896] *Réunion ONIAM Conseil d'Orientation Valproate - Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant*, https://www.apesac.org/institutions/oniam/293-reunion-oniam-conseil-d-orientation-valproate.html, consulté le 9 octobre 2018.

près de 9 400 demandes à l'Oniam mentionnées ci-dessus et des presque 3300 avis positifs rendus.

1. *Défendre ses droits : les motivations d'usagers du Mediator®*

Les 136 usagers du Mediator® interrogés dans notre enquête sont peu familiers avec la justice seulement 5,15% d'entre eux ont déjà porté une affaire en justice. Et ceux qui l'ont fait ont porté en moyenne 1,14 affaire en justice (le minimum étant une fois et le maximum deux fois). Nous sommes loin d'une population particulièrement revendicatrice et même pour ceux ayant porté une affaire en justice, il ne s'agit pas là d'une démarche très courante.

Les usagers interrogés sont 27,21% à avoir cherché à contacter un avocat pour défendre leurs droits en justice, ils sont majoritairement porteurs d'une valvulopathie médicamenteuse imputable au Mediator®. En effet, 43,21% des usagers du groupe 1 ont contacté un avocat contre 5,45% des usagers du groupe 2.

Quand les usagers indiquent leurs motivations (le nombre d'usagers de l'enquête concerné par chaque item est indiqué entre parenthèses) certains indiquent simplement qu'ils l'ont fait, car ils s'estiment victimes ou pour faire reconnaître leur préjudice (14) :

> « Je désire que la justice reconnaisse mon état de victime du Médiator, que le laboratoire Servier soit condamné pour tromperie et mise en danger de plusieurs personnes et également percevoir une indemnisation en tant que victime de ce médicament »[897].

D'autres expressions sont plus virulentes quant à la responsabilité des Laboratoires Servier et même de Jacques Servier quand les plaignants affirment avoir pris contact avec un avocat :

> « Parce que j'estime que Mr Servier est un ASSASSIN »[898]
> « Responsabilité des lab. Servier. Les risques étaient connus depuis je crois au moins 10 ans »[899]
> « J'avais subi un énorme préjudice. il fallait que les Laboratoires Servier payent pour ce préjudice »[900]

[897] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/006.
[898] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/120.
[899] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/052.
[900] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/046.

> « Le laboratoire Servier connaissait la dangerosité du Mediator et malgré tout il a continué à le commercialiser c'est monstrueux »[901]

Le fait de ne pas trouver une association de victimes peut également être un moteur qui oriente vers un avocat :

> « Parce qu'à Marseille, il n'y a pas d'association de victimes, donc j'étais un peu perdu, quant à l'Oniam qui m'ont proposé 3000€ pour une valvulopathie à vie »[902].

Les usagers ayant déclaré ne pas avoir contacté d'avocat l'ont fait soit car ils n'avaient pas (5) ou peu de dommages (2) mais également, même s'ils avaient des dommages, pour des raisons financières (7) et/ou de lourdeur des procédures (6), Madame X affirme à ce propos :

> « Je doute de l'utilité, vu le nombre de cas rejetés. Je n'ai pas le courage d'entamer des longues batailles juridiques »[903]

Les autres voies pour une prise de premier contact sont très peu importantes. Rarement les interrogés déclarent s'être tournés vers une association (3), directement vers l'Oniam (2) vers une assurance personnelle (1) ou directement vers une plainte (1). Nos enquêtés expriment une franche lassitude et une déception vis-à-vis notamment des associations de défense et déclarent avoir abandonné toute démarche (4) :

> « Franchement cela sert à rien que l'AVIM présidé par le Dr DMC m'a été retourné le 7 mai 2012 »[904]
> « Je me suis fiée à l'association FNATH (qui n'a jamais rien fait), beaucoup de promesses, dossier envoyé à Nantes, puis plus rien ! »[905]

Au peu de familiarité avec la justice s'ajoute une méconnaissance des démarches à suivre dans une complexité administrative qui échappe aux usagers :

---

[901] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/131.
[902] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/071.
[903] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/111.
[904] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/106.
[905] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/005.

> « Je pensais que l'hôpital de la Timone avait fait le nécessaire pour la déclaration, mais je n'ai reçu aucune nouvelle »[906]
> « J'ignore la démarche à suivre et pas d'aggravation signalé par mon cardiologue »[907]

L'aggravation du dommage peut être un moteur pour demander une indemnisation. Le manque de preuve, notamment la preuve de la prescription, est parfois un frein dans la conduite des démarches ici peu encouragée par le milieu médical :

> « Les cardiologues rencontrés m'ont dissuadée "pas eventuellement" en rapport avec le mediator. Procédure longue...!! dossier compliqué...!! »[908]

Pour les 38 usagers ayant déclaré avoir un avocat, qui leur a été recommandé (le nombre d'usagers de l'enquête concerné par chaque item est indiqué entre parenthèses) 17 l'ont choisi à la suite d'une recommandation par une association dont des associations spécifiques destinées aux usagers du Mediator® telles que l'AVIM (Association des Victimes de l'Isoméride® et du Mediator®) (10), ou l'ASVIME (l'Association des victimes du Mediator®)(2) mais également des associations plus généralistes telles que l'AAAVAM (Association Aide Aux Victimes Accidents de Médicaments)(1) ou la CLCV (Association nationale de défense des consommateurs et usagers)(2). Les avocats ont également été recommandés par des médecins, qu'il s'agisse du cardiologue (2) ou d'Irène Frachon (2). Certains usagers interrogés ont pu être orientés par des proches (3). Enfin, certains usagers interrogés évoquent également le rôle de la presse et les médias pour prendre contact avec un avocat (3).

Les usagers interrogés ayant pris contact avec un avocat n'ont majoritairement pas eu besoin d'en contacter plusieurs pour qu'un avocat accepte de les défendre (seuls 3 usagers ont indiqué que le premier avocat consulté a refusé de les défendre).

D'une manière générale les usagers ayant sollicité un avocat ont confiance en lui (57,89% ont répondu « oui manifestement » et 42,11% « plutôt oui »).

---

[906] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/090.
[907] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/091.
[908] Identification du questionnaire de l'usager :F/G1/067.

Pour certains usagers, la constitution du dossier peut s'avérer difficile, comme en témoigne Mme O :

> « Prise de Mediator avant 2003. Mais aucune preuve car le dossier détruit dans des inondations »[909].

Ce type de difficulté s'explique notamment en raison du temps long de commercialisation du Mediator®. Si les données connues concernant les usagers datent des dernières années de la commercialisation du Mediator®, c'est-à-dire les données de l'Assurance maladie cités au chapitre 3, il ne faut pas perdre de vue que l'ensemble des usagers exposés à cette molécule peut présenter une valvulopathie médicamenteuse, indépendamment de l'année de prise du médicament.

Une large majorité des usagers interrogés (90,44%), n'a pas contacté de commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (CRCI), seuls 2,94% indiquent l'avoir fait (6,62% n'a pas répondu à la question). Il est possible de supposer que ces derniers n'avaient pas connaissance de cette structure. Les CRCI ont été mis en place dans le cadre de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé[910]. Ils ont pour mission d'évaluer si un dommage est imputable à un professionnel, un établissement de santé, un producteur de produits de santé ou un « promoteur de recherche biomédicale ». Si le dommage résulté d'un « aléa thérapeutique », l'Oniam est en charge d'indemniser le demandeur au titre de la solidarité nationale, dans le cas contraire l'assureur du responsable est chargé de l'indemnisation.

Face au chiffre imposant des presque 9400 demandes déposées à l'Oniam, notre enquête auprès des usagers indique une mobilisation modérée des usagers interrogés, notamment dans les démarches de demande d'indemnisation avant la mise en place du dispositif spécifique de l'Oniam ainsi qu'en justice. Le recours des victimes à une association s'explique notamment par

[909] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/049.

[910] « Décret n°2002-886 du 3 mai 2002 relatif aux commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales prévues à l'article L. 1142-5 du code de la santé publique ».

la nécessité d'être aiguillé dans les démarches d'indemnisation, mais relève souvent d'une déception.

2. *Des usagers devant les tribunaux*

Les usagers de l'enquête ont été interrogés sur leurs motivations quant à leurs procédures judiciaires engagées[911] (Figure 6.14).

Figure 6.14. Motivations déclarées par les usagers enquêtés concernant leur recours à la justice[912].

On constate que la raison principale est de voir les responsables condamnés (68%). La seconde motivation la plus évoquée est le désir de voir leur qualité de victime reconnue (62%). 58% des usagers ayant engagé des procédures l'ont fait dans l'objectif de recevoir une indemnisation du préjudice subi, il ne s'agit donc pas là de leur motivation première. Enfin près d'un quart a été motivé par une tierce personne. Par la voix des victimes ses motivations s'expriment de la manière suivante, par exemple Madame N précise que sa motivation réside dans la volonté que son préjudice soit reconnu :

> « La perspective que soit reconnu le préjudice dont j'ai été victime après une opération à cœur ouvert. C'est un traumatisme très grand. Je voulais mener ce combat »[913].

[911] Nombre de personne ayant engagées une procédure en citation directe à Nanterre, au pénal à Paris ou au civil = 50.
[912] Nombre de personne ayant engagées une procédure en citation directe à Nanterre, au pénal à Paris ou au civil = 50.
[913] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/018.

Pour Madame O, il s'agit d'une reconnaissance de l'altération de sa santé :

> « Beaucoup de retentissements sur ma santé. Ma vie n'est plus la même depuis cet accident de la vie »[914].

Pour Madame P indique que ses démarches sont motivées par la volonté de réparer le dommage moral subi par son entourage :

> « Mes 2 enfants ont beaucoup soufferts et doivent être indemnisés »[915]

La démarche est donc avant tout motivée par une reconnaissance du dommage. L'indemnisation apparaît également comme un marqueur de cette reconnaissance pour les usagers s'estimant victime et pour leur entourage.

La mobilisation pour une indemnisation des interrogés est modérée concernant le fait de se porter partie civile dans une des procédures pénales en cours au moment de la réalisation de cette enquête qu'il s'agisse de la citation directe à Nanterre ou de la procédure pénale avec instruction à Paris qui ont été lancées contre les Laboratoires Servier (Figure 6.15).

Figure 6.15.Répartition des usagers enquêtés concernant leur implication déclarée dans les procédures pénales engagées contre les laboratoires Servier[916].

On constate que les usagers ayant déclaré s'être porté partie civile dans une des procédures pénales sont majoritairement des usagers de la molécule ayant une valvulopathie imputable à

[914] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/132.

[915] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/019.

[916] Nombre total de réponses des usagers = 136.

la prise de Mediator®. Cependant, ils ne sont que 38,27% à s'être porté partie civile. Une très faible partie des usagers du Mediator® n'ayant pas de dommage physique s'est porté partie civile également.

Il a été demandé aux usagers enquêtés dans quelle procédure ils étaient engagés. Force est de constater qu'ils sont nombreux à ne pas avoir connaissance non seulement de la procédure dans laquelle ils sont engagés ni des motifs de la plainte (Figure 6.16).

Figure 6.16. Procédures dans lesquelles les usagers interrogés indiquent être engagés[917].

On observe que dans le groupe 1, c'est-à-dire les usagers ayant une valvulopathie médicamenteuse imputable au Mediator®, 54,84% des usagers sont impliqués dans la procédure de Nanterre et 45,16% dans la procédure pénale de Paris (12,90% ont indiqué être engagé dans les deux procédures). Néanmoins on constate que la part de non réponse est très importante. Concernant le groupe 2, l'échantillon étant très faible (il s'agit de trois personnes) il n'est pas possible de réellement commenter ces données. Concernant le type de procédure, on constate que 2 usagers ont indiqué qu'il s'agissait des « blessures involontaires », 11 de la procédure pour « tromperie » et 7 ont indiqué les deux, soit seulement 58,82% des enquêtés engagés dans une procédure. Un usager a indiqué qu'il ne savait pas, car c'est l'association AVIM qui s'en occupe. Ainsi, le fait de déclarer être engagé dans une procédure ne signifie pas que l'usager, s'estimant

[917] Nombre total d'usagers concernés = 34 dont 31 du groupe 1 et 3 du groupe 2.

victime soit réellement informé ou qu'il ait compris totalement la démarche dans laquelle il s'est engagé.

Seuls 11,76% des usagers interrogés ont déclaré avoir saisi un Tribunal de Grande Instance (TGI) en vue d'obtenir une indemnisation. Il s'agit majoritairement d'usagers du groupe 1[918].

Notons que d'après les déclarations des usagers interrogés, seuls 29,41% possèdent une assurance juridique (52,94% n'en possèdent pas et 17,65% n'ont pas répondu à la question)[919]. Et 6 usagers ont demandé une provision sur frais de justice.

Les usagers de l'enquête n'ayant pas porté l'affaire en justice ont fait ce choix pour des raisons plus disparates (Figure 6.17).

Figure 6.17.Raison pour lesquelles les usagers enquêtés n'ont pas porté l'affaire en justice[920].

Pour 30,23% des usagers interrogés n'ayant pas porté l'affaire en justice, la raison évoquée est d'ordre financière, la seconde raison évoquée (27,91%) et la conviction que la justice ne peut

[918] En effet, 15 usagers du groupe 1 et 1 usager du groupe 2 ont déclaré avoir saisi un TGI.

[919] Nombre total d'usagers concernés = 136.

[920] Nombre total d'usagers concernés = 86.

être rendue dans ce type d'affaires, ces deux raisons ont été évoquées de manières concomitantes par 10 enquêtés. Plus d'un quart des usagers interrogés concernés n'ont pas entamé de procédure par méconnaissance de leurs droits ou la crainte de ne pas comprendre la procédure. 17,44% des usagers enquêtés concernés par ce point ont craint que la procédure soit trop longue et 13,95% que cela soit psychologiquement trop dur pour eux. Pour 5,81% des usagers concernés la décision de ne pas s'engager dans une procédure était qu'ils avaient des difficultés à trouver un avocat et 2,33% craignaient des représailles. Les autres raisons évoquées sont le fait de ne pas avoir de séquelles.

3. Des usagers du Mediator® à l'Oniam

31,62% des usagers de l'enquête ont effectué une demande d'indemnisation auprès de l'Oniam (3,68% n'ont pas répondu à la question). Les usagers interrogés qui n'ont pas fait de démarches d'indemnisation auprès de l'Oniam ont indiqué (le nombre d'usagers interrogés ayant indiqué cet item est précisé entre parenthèses) qu'ils ne l'avaient pas fait car ils effectuaient des démarches auprès des tribunaux (1) ou bien parce qu'ils n'ont pas de séquelles (4) sans pour autant que les usagers en aient pleinement conscience :

> « Parce que l'on ne tient pas compte de ce que l'on peut dire, et si dans le futur j'ai quelque chose on me dira que c'est pas ça ! et pourtant dans le dossier il y a une dyspnée classe 2 ?? »[921].

Mais ce non recours à l'Oniam est surtout justifié par les usagers interrogés comme faisant suite à un découragement :

> « Je pensais que ce serait plus simple et croyais en l'honnêteté du collège. Je sais maintenant que j'ai saisi l'Oniam "au mauvais moment". Il en fallu que je susse qu'il y en aurait de meilleur... »[922]
> « Il était débordé et il m'ont dit d'appeler dans 15jours... idem après 15 jours ou injoignable ! »[923]
> « AVIM mon dossier en retour en date du 7 mai 2012 (ne sont plus en mesure de prendre en charge de nouveaux dossiers de victimes au

[921] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/076.
[922] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/052.
[923] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/094.

> Mediator car ++++ dossier à l'Oniam). Déçue des Associations d'aide aux Victimes de l'Isoméride et du Mediator vue que mon dossier m'a été retourné le 7 mai 2012 du fait j'ai tout laissé tombé je ne savais plus à qui m'adresser »[924].

Nous pouvons observer ici des répercutions des débuts difficiles de l'Oniam évoquées précédemment.

Pour les usagers enquêtés ayant saisi l'Oniam en vue d'une indemnisation, on constate que c'est majoritairement (51,16%) en raison de la perspective d'une décision rapide. L'argument financier, à savoir le fait que la procédure soit gratuite, est également un moteur de la demande (Figure 6.18).

Figure 6.18. Raisons pour lesquelles les enquêtés déclarent avoir eu recours à l'Oniam[925].

Les autres raisons évoquées sont la volonté d'obtenir une indemnisation du préjudice subi ainsi que le fait d'avoir été orienté par une association de victime.

Dans le cadre de la procédure, des pièces complémentaires ont été demandées pour plus de trois quarts des usagers interrogés ayant effectué une demande auprès de l'office.

[924] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/106

[925] Nombre total d'usagers concernés =43

Figure 6.19. Par des usagers interrogés ayant eu recours à l'Oniam déclarant avoir dû fournir des pièces complémentaires[926].

Les usagers interrogés ayant effectué une demande d'indemnisation à l'Oniam sont majoritairement satisfaits de la manière dont l'Oniam les a accompagnés dans leurs démarches (13,95% « oui manifestement » et 34,88% « plutôt oui ») (Figure 6.20).

Figure 6.20. Évaluation de la satisfaction des usagers interrogés ayant effectué une démarche d'indemnisation auprès de l'Oniam[927].

41,91%[928] des usagers interrogés ayant formulé une demande d'indemnisation amiable sont défendus par un avocat ou une association devant l'Oniam (18,18% sans réponse). Pour 10 usagers il s'agissait d'un avocat, 4 personnes déclarent être représentées par une association, une personne indique être représentée par l'AVIM et le cabinet Coubris et Courtois. Deux usagers indiquent que le juriste de leur assureur se charge des démarches.

[926] Nombre total d'usagers concernés = 43.

[927] Nombre total d'usagers concernés = 43.

[928] Nombre total d'usagers concernés = 43.

Au moment de répondre au questionnaire, la majorité des dossiers des enquêtés étaient toujours en cours d'instruction (Figure 6.21).

Figure 6.21. État de la procédure à l'Oniam pour les usagers interrogés ayant eu recours au fonds d'indemnisation[929].

30,23% des usagers ayant eu recours à l'Oniam ont déclaré avoir obtenu une proposition d'indemnisation. Pour 6,98% la demande a été rejetée soit par manque de document. Madame H explique que :

> « Réponse collège benfluorex NB : le "flou" total malgré mon dossier bien ficellé = documents inexploitables transmis à mon avocats. Je suis totalement perdue dans toutes les procédures pouvant être faites et c'est pas mon 2ème avocat qui va m'aider apparemment : lettre du TGI de Paris (28/12/2011) me demandant de me constituer partie civile »[930]

Ce témoignage traduit bien la détresse que peuvent ressentir certains usagers s'estimant victimes face aux possibilités qui leurs sont offertes.

IV. Faire exister la victime médicale par l'expertise

Si le retrait du Mediator® en 2009, après la mise en évidence de son lien probable avec la survenue de valvulopathies médicamenteuse marque une étape dans la reconnaissance scientifique et académique de cette pathologie, il apparaît que ceci n'est pas suffisant pour être concrètement et majoritairement intégré dans les pratiques de dépistage et surtout d'expertise.

[929] Nombre total d'usagers concernés = 43

[930] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/131.

Comment alors établir ce lien de causalité direct et certain ? Quelles adéquations y-a-t-il entre expert scientifique des valvulopathies médicamenteuses et experts médicaux ? Quels éléments extérieurs peuvent conditionner la réception de ce nouveau savoir ?

A. Avis des cardiologues, acteurs potentiels des expertises médicales sur l'indemnisation

1. Perceptions de cardiologues entre opinion publique et opinion médicale

Pour les cardiologues interrogés dans le cadre de l'enquête sur les pratiques des cardiologues, on observe deux tendances selon les réponses des groupes A et B concernant leur perception des responsabilités dans la survenue du scandale du Mediator® (Figure 6.22).

Figure 6.22.Avis des cardiologues interrogés sur la responsabilité de différents acteurs dans le scandale.

Si les cardiologues interrogés considèrent environ dans la même proportion que l'État est responsable (pour 37,50% des cardiologues du groupe A et 34,65% du groupe B). La différence est plus marquée pour les cardiologues estimant l'Afssaps et le laboratoire Servier responsable. En effet, si pour les deux échantillons, le laboratoire Servier est considéré comme responsable majoritairement, la proportion est différente. Dans le groupe A, un peu plus de 11 points séparent l'Afssaps du laboratoire alors qu'ils sont séparés de plus de 41 points dans le groupe B. Avec le temps entre 2012 et 2015 le discours, notamment médiatique a évolué notamment concernant les avancements des enquêtes dans le cadre du procès pénal sur lequel nous reviendrons, mais également les indemnisations des victimes.

Pour les cardiologues interrogés, on peut également relever d'autres responsabilités (le nombre de cardiologues ayant renseigné l'élément en question est indiqué entre parenthèses).

Certains cardiologues interrogés estiment que les médecins ont leur part de responsabilité dans ce scandale sanitaire (15). Plus précisément, certains pointent du doigt les prescripteurs (4) ou les médecins généralistes (1) dans leur ensemble alors que pour d'autres il s'agit simplement des « mauvais prescripteurs » qui ont prescrit ce médicament hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) (5) enfin le médecin « qui n'a pas déclaré les effets indésirables » est également identifié comme responsable.

On observe ainsi une distinction faite par nos cardiologues concernant la responsabilité du corps médical. En effet, pour la majorité des cardiologues ayant indiqué la responsabilité des médecins font une distinction entre les professionnels en cause, estimant principalement le prescripteur du traitement comme responsable voire même celui l'ayant prescrit hors autorisation de mise sur le marché (rappelons que si la prescription hors AMM abordé dans le chapitre 1) même si le fait de consommer du Mediator® dans ou hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché n'a pas de conséquences sur la survenue de valvulopathie médicamenteuse pouvant être consécutive à la prise de ce médicament.

Pour un cardiologue, « ce n'est pas un scandale. Les médecins sont responsables de leur prescription », circonscrivant ainsi la problématique eu sein du corps médical. Pour d'autres cardiologues, ce sont les « experts » (2) s'étant prononcés sur le médicament qui sont responsables, ainsi que les pharmacologues (1) qui ne se seraient pas prononcés sur la molécule ou son usage par exemple.

Certains cardiologues identifient des responsabilités en dehors du champ scientifique et médical en pointant la responsabilité des médias ou de la presse (10), un cardiologue souligne la responsabilité des « médias alimentés par certain médecin », faisant probablement référence à la présence médiatique du docteur Irène Frachon notamment, qui est à l'origine de l'alerte donnée concernant ce médicament. Un autre cardiologue argumente « je n ai pas de preuve, je n'accuse pas. Il y a une justice dans notre pays, ceci a malheureusement été oublié ». Enfin, un cardiologue estime que la responsabilité de ce scandale est à attribuer aux patients obèses eux-mêmes.

Si des cardiologues estiment qu'il s'agit d'une erreur systémique (3) d'autres en revanche considèrent que tout cela est exagéré (3):

> « C'est un rideau de fumé »
> « Il n'y a pas de scandale »
> « affaire completement gonflée, tres peu de cardiologues , dans le cadre du programme de depistage ont rencontré de vraies valvulopathies, rapport du Professeur ACAR beaucoup plus objectif et raisonnable quuand à l'impact de santé publique du MEDIATOR® »

Le rapport du professeur Acar cité conteste les chiffres avancés dans l'étude d'Agnès Fournier et Mahmoud Zureik[931] en mettant en cause notamment la méthodologie utilisée qui présenterait selon lui un biais de sélection et d'interprétation des décès[932].

Entre les deux groupes de cardiologues, on constate une variation de la perception du scandale. En effet, si dans le groupe A les cardiologues considèrent majoritairement qu'il s'agit d'un scandale médiatique exagéré (pour 65,3% d'entre eux), on constate que pour les cardiologues du groupe B, celui-ci n'est considéré comme exagéré que par 47,5% des cardiologues interrogés. Cette proportion reste toutefois importante. A contrario, on constate que 27,8% des cardiologues interrogés estiment qu'il s'agit qu'un scandale médiatique important contre 44,6% des cardiologues du groupe B (Figure 6.23).

---

[931] A. FOURNIER et M. ZUREIK, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *op. cit.* voir la partie sur l'estimation du nombre de décès pour plus d'explications.

[932] Jean ACAR, « Benfluorex-induced cardiac valve injury », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 11, p. 1243-1244; author reply 1245-1246 ; J. ACAR, « 1300 décès par insuffisance valvulaire attribuable au Benfluorex : cette estimation est-elle crédible ? », *op. cit.* ; Jean ACAR, *Benfluorex, valvulopathies et décès : un autre regard*, http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/benfluorex-pr-acar.pdf, consulté le 25 mars 2012.

Figure 6.23. Perception des cardiologues de l'importance de l'affaire du Mediator® comme affaire médiatique[933].

Concernant l'importance du scandale sanitaire estimé par les cardiologues on constate également quelques variations temporelles entre les deux sous-échantillons. En effet, si le nombre de cardiologues interrogés estimant le scandale sanitaire peu important reste constant, on constate que la part de cardiologues considérant qu'il s'agit d'un scandale sanitaire important augmente passant de 45,8% à 59,4% alors que la proportion de cardiologues qui estiment qu'il est de moyenne importance diminue (passant de 22,2% à 14,9%). De même le nombre de cardiologues estimant qu'il s'agit d'un scandale sanitaire exagéré diminue légèrement passant de 12,5 à 9,9% (Figure 6.24).

[933] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Figure 6.24. Perception des cardiologues de l'importance de l'affaire du Mediator® comme affaire sanitaire[934].

La production médiatique, la visibilisation des rapports institutionnels ainsi que la prise de conscience collective des failles du système de surveillance du médicament ainsi que l'avancement des procédures judiciaires contribue entre 2012 et 2015 à ancrer plus fortement la conviction que le scandale du Mediator® est considéré comme important par les cardiologues.

2. *L'avis de cardiologues sur l'indemnisation des victimes*

Parmi les cardiologues interrogés, 86,13% ont connaissance du fonds d'indemnisation mis en place à l'Oniam.

[934] Nombre total de réponses des cardiologues = 173.

Seuls 8,33% des cardiologues du groupe A et 15,84% du groupe B pensent qu'il faut indemniser tout le monde. Même si on constate une nette augmentation entre 2012 et 2015 de la part de cardiologues interrogés estimant qu'il faut indemniser toutes les victimes, on observe que cette proportion reste faible. Pour les autres cardiologues interrogés, il ne faut pas indemniser les victimes avec des valvulopathies mineures.

Pour les cardiologues interrogés lors de l'enquête sur leurs pratiques, on constate qu'entre les deux échantillons, de 2012 et 2015, l'avis des cardiologues concernant l'indemnisation a un peu évolué (Figure 6.25).

Figure 6.25. Avis des cardiologues interrogés sur l'acteur chargé d'indemniser les victimes. Les pourcentages du graphique a) correspondant aux réponses du groupe A et le graphique b) aux réponses du groupe B.

En effet, s'ils estiment majoritairement que les Laboratoires Servier devraient indemniser les victimes, ceci est plus marqué dans le groupe B que dans le groupe A (91,09% contre 84,72%). De même, le pourcentage de cardiologue estimant que l'État doit se charger de l'indemnisation des victimes a légèrement augmenté (27,78% des cardiologues du groupe A et 36,63% du groupe B) ce qui démontre que globalement les cardiologues reconnaissent la légitimité des victimes avec le temps.

Concernant l'Afssaps, le pourcentage de cardiologue estimant que cette instance doit se charger de l'indemnisation est quasiment identique (29,17% des cardiologues du groupe A et 28,71% du groupe B).

Certains cardiologues (le nombre de cardiologues concernés est indiqué entre parenthèses) évoquent également la responsabilité des prescripteurs (4), notamment hors AMM (2) qui devrait indemniser les victimes ou bien via leur assurance (1). Pour d'autres, personne de devrait indemniser les victimes (3) notamment un cardiologue qui s'interroge sur la nécessité

d'indemniser tous les effets secondaires des médicaments témoignant de la difficulté de reconnaître un effet iatrogène contraire à la représentation de soi-même de la profession.

Pour un cardiologue, l'indemnisation doit s'effectuer via la caisse nationale d'assurance maladie, sans pour autant préciser la raison de cet avis.

Pour deux cardiologues, l'indemnisation dépend de l'établissement de la responsabilité via le procès : si celle-ci est prouvée, le laboratoire devra indemniser sinon l'État. Enfin un cardiologue estime que ce sont « les grands médias » qui doivent indemniser les victimes.

B. Standardiser la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses et informer les cardiologues

1. Produire des recommandations : Haute Autorité de Santé l'identification des dommages liées au benfluorex

La Haute Autorité de Santé (HAS) se décrit comme une « autorité publique indépendante à caractère scientifique ». Elle est créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie. D'après l'article 35 de ladite loi, la HAS doit entre autres :

> « 2° Élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines, sans préjudice des mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire »[935].

Cette instance a publié en mars 2011 un communiqué de presse[936] indiquant qu'elle a produit une « fiche de bon usage » conformément à ce point 2° de ces attributions dans la loi concernant la pratique de l'échocardiographie destinée aux « professionnels de santé sollicités par des personnes exposées au benfluorex ».

---

[935] « LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie ».

[936] *Haute Autorité de Santé - La Haute Autorité de Santé précise la prise en charge échocardiographique des personnes exposées au benfluorex*, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1032208/fr/la-haute-autorite-de-sante-precise-la-prise-en-charge-echocardiographique-des-personnes-exposees-au-benfluorex, consulté le 5 octobre 2018.

La HAS, dans son rapport d'évaluation technologique concernant *Échocardiographie Doppler Transthoracique : principales indications et conditions de réalisation*[937] de 153 pages consacre deux pages au cas du benfluorex et explique dans sa version de novembre 2012 que :

> « À l'échographie, les atteintes valvulaires possiblement associées à l'exposition au Benfluorex peuvent concerner principalement les valves mitrales et/ou aortique.
> L'ETT recherche les signes échocardiographiques évocateurs d'atteintes valvulaires possiblement liées au benfluorex :
> - Principalement des fuites valvulaires de grade 1 ou plus ;
> - Restriction de la cinétique valvulaire, observable en systole pour les atteintes des valves mitrales et tricuspides et en diastole pour les valves aortiques ;
> - Éventuellement un épaississement valvulaire modéré, sans calcification ni fusion commissurale »[938].

On peut constater que ces recommandations dans la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses imputables au Mediator® sont succinctes et ne renvoient à aucune publication scientifique sur le sujet.

2. *Guidelines des représentants de la profession*

Les sociétés savantes telles que la Société Française de Cardiologie sont comme nous avons pu le voir dans le chapitre 5 un moyen important d'information des cardiologues interrogés. Afin d'informer les cardiologues sur les modalités de reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses possiblement liées à l'usage de Mediator®, la SFC a mis en ligne un « Dossier Benfluorex »[939]. On y retrouve le communiqué de presse du retrait, mais également des informations destinées aux cardiologues afin d'identifier les valvulopathies comme par exemple la présentation du Dr Gilbert Habib lors des Journées Européennes de la société française de cardiologie en janvier 2011 ou encore une présentation de Christophe Tribouilloy.

---

[937] *Ibid.* ; HAS, *Échocardiographie Doppler Transthoracique : principales indications et conditions de réalisation*, 2012.
[938] HAS, *Échocardiographie Doppler Transthoracique : principales indications et conditions de réalisation*, *op. cit.*, p. 118.
[939] *Dossier Benfluorex / Société Française de Cardiologie*, https://www.sfcardio.fr/dossier-benflurex, consulté le 7 octobre 2018.

3. *L'intégration de la valvulopathie médicamenteuse imputable au Mediator® dans les manuels de cardiologie*

Le *Manuel d'échocardiographie clinique*[940] publié en 2012 évoque les valvulopathies médicamenteuses au même titre que les autres causes de valvulopathies :

> « Certains traitements ont été reconnus ces dernières années comme pourvoyeurs de valvulopathie. Parmi eux, on retrouve les dérivés de l'ergot de seigle, les agonistes dopaminergiques, la fenfluramine et la dexfenfluramine, utilisés comme anorexigènes, et le benfluorex. L'échographie est la méthode de choix pour rechercher une atteinte valvulaire médicamenteuse et évaluer sa sévérité. L'atteinte valvulaire ressemble un peu à celle du rhumatisme articulaire et l'analyse de la texture cinétique valvulaire est capitale. Les quatre valves peuvent être touchées, mais l'atteinte prédomine sur les valves aortique et mitrale. L'atteinte aortique comprend un épaississement valvulaire minime ou modéré, sans calcification ni fusion commissurale franche (contrairement à l'atteinte rhumatismale). Elle engendre une fuite par restriction des mouvements valvulaires en diastole. Il n'y a pas de sténose significative. La fuite aortique est habituellement centrale avec épaississement du bord libre des sigmoïdes en coupe parasternale grand axe. Dans les fuites significatives, un défaut de coaptation central triangulaire est parfois visible en 2D ou en Doppler couleur en coupe parasternale petit axe »[941].

De même pour le chapitre consacré aux maladies mitrales celle « liés aux anorexigènes » est présentée :

> « L'atteinte valvulaire a été décrite par Connolly et al. Des atteintes valvulaires et des hypertensions artérielles pulmonaires ont été attribuées à l'emploi de la fenfluramine, de la dexfenfluramine et de l'association fenfluramine et phentermine. Les lésions valvulaires peuvent toucher les valves droites et gauches ; il s'agit d'un épaississement qui rigidifie les valves et l'appareil sous-valvulaire mitral, avec restriction du jeu valvulaire, sans symphyse commissurale. Ces lésions engendrent des régurgitations, nécessitant parfois le recours à la chirurgie de remplacement valvulaire, plus souvent que réparatrice, au niveau mitral. Le benfluorex a été reconnu responsable d'atteinte des valves aortiques, mitrales et parfois tricuspides.

---

[940] Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012.

[941] Christophe TRIBOUILLOY et Dorothée MALAQUIN, « Chapitre 15. Insuffisance aortique. », *in* Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012, p. 206-221, p. 211-212.

> Le profil des patients est particulier ; il s'agit surtout de femmes (âge moyen de 50 à 60 ans), avec une insuffisance valvulaire restrictive, aortique ou mitrale mais pouvant toucher de façon évocatrice deux ou trois valves. Pour la valve mitrale, l'échographie montre un épaississement avec rétractation des feuillets et des cordages mitraux, induisant une diminution de la surface de coaptation, puis une insuffisance valvulaire. Il n'y a pas de fusion commissurale (à la différence de l'atteinte rhumatismale, d'aspect par ailleurs proche). Macroscopiquement, les valves sont épaissies, rétractées, de couleur blanchâtre, sans sténose. L'histologie montre un tissu collagène épais engainant la valve et relèverait de la même pathogénie que l'atteinte induite par la fenfluramine, c'est-à-dire une activation des récepteurs valvulaires sérotoninergiques 5-HT_{2B} par un métabolite commun, la norfenfluramine »[942].

Le manuel *Cardiopathies valvulaire de l'adulte* dirigé par des membres du groupe « valvulopathie » de la société française de cardiologie paru en 2014 chez le même éditeur[943] consacre un chapitre complet aux valvulopathies médicamenteuses. Cela permet de rendre visible également les autres molécules pouvant induire ce type de valvulopathies telles que les antimigraineux alcaloïdes de l'ergot de seigle, les antiparkinsoniens, les anorexigènes ainsi que l'ecstasy et le MDMA. Ce manuel indique à propos du Mediator® :

> « Le dernier épisode de la saga des VM [valvulopathies médicamenteuses] concerne un autre dérivé de la fenfluramine : le benfluorex (Mediator®). Ce médicament a été commercialisé en France entre 1976 et 2009 avec comme indications le traitement adjuvant au régime des hypertriglycéridémies (indication retirée en 2007) et du diabète de type 2. Cette indication a largement été détournée et le Mediator® a été prescrit le plus souvent comme coupe-faim. La première publication de VM liée au benfluorex date de 2003[944] mais, parallèlement à l'enquête nationale de pharmacovigilance, c'est l'étude pionnière publiée par Frachon[945] qui va mettre en évidence une fréquence d'exposition au benfluorex élevée chez des patients souffrant de valvulopathies inexpliquées par rapport aux

---

[942] P. DEHANT, « Chapitre 17. Insuffisance mitrales », *in* Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012, p. 233-259, p. 249 et 251.

[943] Bertrand CORMIER, Emmanuel LANSAC, Jean-François OBADIA et Christophe TRIBOUILLOY, *Cardiopathies valvulaires de l'adulte*, Paris, Lavoisier Médecine Sciences, 2014.

[944] J. RAFEL RIBERA, R. CASAÑAS MUÑOZ, N. ANGUERA FERRANDO, N. BATALLA SAHÚN, A. CASTRO CELS et R. PUJADAS CAPMANY, « Valvular heart disease associated with benfluorex », *op. cit.*

[945] I. FRACHON, Y. ETIENNE, Y. JOBIC, G. L. GAL, M. HUMBERT et C. LEROYER, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease », *op. cit.*

> patients ayant des valvulopathies expliquées (*odds ratio* ajusté à 17,1). Ces résultats seront à l'origine de l'arrêt de la commercialisation de ce médicament en France en 2009. Les résultats de cette étude seront confirmés par de nombreux travaux, les lésions valvulaires observés sous benfluorex apparaissent tout à fait superposables à celles décrites pour la fenfluramine, la dexfenfluramine, les antimigraineux et les antiparkinsoniens dérivés de l'ergot de seigle. La découverte tardive de la responsabilité du benfluorex dans les VM est en partie due à une confusion fréquente faite entre les étiologies médicamenteuses et rhumatismales ainsi qu'à l'absence d'information sur la parenté entre le benfluorex et les anorexigènes fenfluraminiques »[946].

Ici le lien entre valvulopathie médicamenteuse et Mediator® est normalisé par les auteurs du chapitre, qui ont pour l'ensemble d'entre eux une place particulière dans la reconnaissance de la survenue de ce type de valvulopathie. Ceci constitue certes une étape dans la reconnaissance par la profession, mais ouvre de ce fait une interrogation sur la prise de conscience et la diffusion de ces nouvelles données dans la pratique des cardiologues en général.

4. Publier pour être lu

Par ailleurs comme nous l'évoquions dans le chapitre 5, les cardiologues sont informés par les revues médicales qu'ils reçoivent souvent gratuitement dans leur cabinet. C'est donc par ce biais là qu'ils sont le plus susceptibles de prendre connaissance des critères d'imputabilités des valvulopathies médicamenteuses.

Nous avons montré plus haut que peu de cardiologues consultent les revues à fort facteur d'impact, souvent en anglais, mais privilégient des revues dont l'accès est facilité. Cela a poussé des cardiologues ayant une connaissance particulière[947] de ce type de pathologie faisant notamment parti du collège d'expert benfluorex à l'Oniam après les changements de 2014, à

---

[946] Yannick JOBIC, Michel ANDREJAK, Florent LE VEN et Christophe TRIBOUILLOY, « Chapitre 25.Valvulopathies médicamenteuses », *in* Bertrand CORMIER, Emmanuel LANSAC, Jean-François OBADIA et Christophe TRIBOUILLOY (dir.), *Cardiopathies valvulaires de l'adulte*, Paris, Lavoisier Médecine Sciences, 2014, p. 297-305, p. 298.

[947] Pierre-Vladimir Ennezat et Marie-Christine Malergue sont expert auprès de l'Oniam, Yannick Jobic a publié de nombreux articles notamment avec Irène Frachon. De même Christophe Tribouilloy a également publié en parallèle de l'équipe brestoise sur les valvulopathies médicamenteuses et est un membre du bureau de la Société Française de Cardiologie.

publier plusieurs articles dans ce type de revues[948]. Certaines de ces publications évoquent également l'hypothèse de croisement étiologique entre les valvulopathies médicamenteuses et rhumatismales développé dans notre mémoire de maîtrise[949] et étendu dans le cadre de cette thèse.

Ces publications en français, outre le fait d'informer les cardiologues, permettent également de changer les expertises qui composent des preuves que les usagers versent dans le cadre des procédures en justice. En effet, seuls les documents en français sont reconnus par la justice française. Ainsi, les publications scientifiques en langue étrangère, en anglais le plus souvent, doivent faire l'objet d'une traduction officielle auprès d'un traducteur assermenté pour chaque plaignant et cette démarche prend du temps et est coûteuse.

En 2013, un article publié dans *La Presse Médicale* « À propos de l'expertise des dossiers benfluorex (Mediator® et générique) » revient sur les refus des demandes d'indemnisations des victimes auprès de l'Oniam soulevant la nécessité de « formaliser des règles de décision intégrant de façon transparente et rigoureuse les données scientifiques disponibles »[950].

C. Les cardiologues experts déterminants pour l'indemnisation

1. Une multiplicité des recours qui conduisent à plusieurs conclusions d'expertises

À partir des éléments présentés dans la partie consacrée à l'indemnisation du présent chapitre, il apparaît que les recours des usagers, s'estimant victimes sont nombreux. En partie ceci relève du fait que les usagers s'estimant lésés peuvent s'engager parallèlement dans la voie amiable (Oniam) et la voie contentieuse, même si la victime ne peut pas être indemnisée deux fois pour le même dommage et devra, si celle-ci obtient une issue favorable dans l'une et l'autre des procédures, choisir.

---

[948] P.-V. ENNEZAT, C. TRIBOUILLOY, S. MARECHAUX, M.-C. MALERGUE et J.-P. GUEFFET, « Les valvulopathies médicamenteuses », *op. cit.* ; *Les valvulopathies au benfluorex*, https://www.realites-cardiologiques.com/2014/10/23/les-valvulopathies-au-benfluorex%E2%80%89-histoire-dun-glissement-etiologique-et-semiologique/, consulté le 7 octobre 2018.

[949] S. LELLINGER, *Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français*, *op. cit.*

[950] Philippe NICOT, Irène FRACHON et Catherine HILL, « À propos de l'expertise des dossiers benfluorex (Mediator® et génériques) », *La Presse Médicale*, 2013, vol. 42, p. 411-418, p. 418.

Insistons un peu sur le fonctionnement du collège d'expert benfluorex de l'Oniam fonctionne concrètement en pratique. Le collège émet un pré-rapport, qui peut être contesté par la victime ou son avocat, mais également par les Laboratoires Servier via leurs avocats. Dans ce pré-rapport figure l'expertise médicale cardiologique. Les usagers qui ont procédé parallèlement à la procédure à l'Oniam et une procédure judicaire sont de ce fait soumis à une double expertise :

- Par examen du dossier par le collège d'expert de l'Oniam ;
- Par examen physique auprès d'un ou deux experts désignés (inscrit ou non sur la liste des experts judiciaires) qui peuvent être cardiologues ou anatomopathologistes et d'un médecin légiste.

Le rapport d'expertise de l'Oniam comprend les données médicales : preuve de prescription (ainsi que les éléments concernant une éventuelle prescription d'autres médicaments inducteurs de valvulopathie), les justificatifs quant à « la matérialité et la nature des troubles allégués » (comptes-rendus d'examen échocardiographique, de consultation, d'hospitalisation, opératoire) et le « déficit fonctionnel rapporté » ainsi que l'avis détaillé du Collège suite « aux observations des parties ». Enfin, le Collège se prononce sur « l'imputabilité au benfluorex du déficit fonctionnel rapporté » et sur les préjudices indemnisables avant de conclure.

Le rapport d'expertise pour la procédure judiciaire demande aux deux experts désignés de :

1) Procéder à l'examen du demandeur ;
2) « Décrire les pathologies actuelles et passées » ;
3) « Indiquer les traitements médicamenteux ou autres administrés » ;
4) « Pratiquer une échographie » ;
5) « Dire s'il apparaît des anomalies au niveau des valves et en recenser les paramètres » ;
6) « En cas d'HTAP, procéder à une échographie doppler pour en mesurer l'intensité » ;
7) « Dire quelles peuvent être les étiologies des éventuelles pathologies cardiaques constatées » ;
8) « Dire si les pathologies sont en relation certaine avec la prise de médicament MEDIATOR® ; dans la négativité, en préciser les autres étiologies possibles » ;
9) « En cas de réponse positive à la question n°8, déterminer la durée de l'Incapacité Totale de Travail (ITT) qui résulte de ces blessures » ;
10) « Lors des travaux d'expertise, s'il s'avère qu'un remplacement valvulaire est intervenu, nous en aviser sans délai en précisant le lieu de l'intervention chirurgicale aux fins d'examen anatomopathologique » ;

11) « Pour la réalisation de la mission d'expertise, prendre attache avec le ou les médecins traitants et spécialistes, prendre connaissance de tous les documents utiles (certificats, comptes-rendus, échographies, expertises, …) se rapportant aux constatations médicales déjà effectuées et aux soins prodigués, y compris en milieu hospitalier, et annexer copie des pièces auxquelles il sera fait référence dans le rapport » ;
12) « Faire toutes observations utiles à la manifestation de la vérité ».

Il est tentant dans ces cas de figure de comparer les deux expertises de la même personne produites dans deux procédures comparables, mais distinctes. On constate dans certaines situations de victimes que les rapports d'expertises dans les deux instances sont contradictoires : d'un côté la pathologie est imputable au Mediator® et de l'autre non, dont voici deux exemples, qui ne sont pas des cas isolés (Tableau 6.8).

Tableau 6.8.Comparaison des descriptions de pathologies et des conclusions d'expertises de Madame A et Madame B à l'Oniam et dans le cadre de la procédure judiciaire.

Mme A	Oniam	Judiciaire
Description de la pathologie	L'échographie « montre une insuffisance mitrale de grade 3, un **rétrécissement mitral** moyennement serré […] avec score de Wilkins à 5, mobilité des valves : normale sauf extrémité du feuillet ; **épaississement valvulaire** : parties moyennes normales ; **épaississement sous valvulaire** : 1/3 longueur des cordages ».	« Le compte rendu opératoire ne fait état que de valves « dystrophiques » avec sur la valve mitrale une « symphyse partielle des commissures et des **cordages fusionnés et raccourcis** » « l'étiologie rhumatismale reste donc possible ».
Conclusions de l'expertise	« Selon le collège d'experts, compte tenu de la chronologie d'apparition et de la description échographique des valves, les pathologies valvulaires présentées par le demandeur correspondent à des formes d'atteintes décrites par la littérature scientifique comme étant **liées à une origine toxique ou médicamenteuse en général et à la prise de benfluorex en particulier**. Dans ces conditions, les atteintes sont en lien **direct et certain** avec la prise de benfluorex ».	« La chronologie de la constatation des lésions valvulaires par rapport à celle de la prise du Mediator® est en faveur d'une **relation plausible**. Mais l'absence d'examen anatomopathologique ne permet de l'infirmer de façon certaine. Et surtout la présence s'une « symphyse partielle » des commissures sur la valve mitrale constaté en per opératoire évoque une **possible étiologie rhumatismale** ».

Mme B	Oniam	Judiciaire
Description de la pathologie	L'échographie « note la présence d'une insuffisance aortique de grade 3 d'origine **restrictive** avec défaut de coaptation des sigmoïdes (absence de bicuspidie), une absence de dilatation de l'aorte ascendante, des **feuillets mitraux peu souples a**vec un aspect **restrictif** mais une absence de régurgitation ou de sténose significative (insuffisance mitrale grade 1), une insuffisance tricuspidienne grade 1 et une absence d'HTAP ».	« Fuite aortique modérée à moyenne (grade 2) centrale sur valve aortique tricuspide légèrement remaniée (**épaississement du bord libre des sigmoïdes**) associés à une altération significative de la fonction systolique ventriculaire gauche sans dilatation cavitaire. Valve mitrale subnormale ». « On observe l'association d'une cardiopathie légèrement hypokinétique stable depuis 2009 (voire légèrement améliorée), sans dilatation ventriculaire gauche et avec une FEVG [fraction d'éjection du ventricule gauche] entre 50 à 60% et d'une valvulopathie aortique significative avec fuite modérée à moyenne sur sigmoïde remaniée mais sans mouvement restrictif caractéristique observé à l'échographie ».
Conclusions de l'expertise	« Selon le collège d'experts, compte tenu du jeune âge du demandeur [38 ans], de la description échographique des valves et de l'absence d'autres causes possibles, les pathologies valvulaires présentées par le demandeur correspondent à des formes d'atteintes décrites par la littérature scientifique comme étant **liées à une origine toxique ou médicamenteuse en général et à la prise de benfluorex en particulie**r. Dans ces conditions, les atteintes sont en lien **direct et certain** avec la prise de benfluorex ».	« On ne retrouve pas d'autre étiologie possible chez une femme jeune (à part la possibilité d'une **étiologie rhumatismale sur RAA passé inaperçu** », « Seule la chronologie de la constatation des lésions valvulaires par rapport à celle de la prise de Mediator® est en faveur d'une relation plausible. Toutefois, l'anatomie de cette lésion valvulaire aortique constaté en échographie **n'est pas caractéristique d'une atteinte liée à la prise de Médiator** même si elle ne l'exclut pas formellement », « En **l'absence d'imputabilité** de la pathologie valvulaire à la prise de Médiator, il n'existe aucune ITT y afférente ».

Ainsi, dans les deux exemples ci-dessus, on constate qu'en dépit de descriptions similaires de l'état des valves cardiaques, là où l'Oniam conclut à un lien direct est certain entre la prise de Mediator® et le dommage que la victime cherche à faire reconnaître, les experts mandatés par la justice n'arrivent pas à la même conclusion et évoquent une étiologie rhumatismale.

2. *Expert scientifique / expert judiciaire : le cardiologue : quel expert de la valvulopathie médicamenteuse ?*

Selon Philippe Roqueplo, l'expertise désigne « un apport de la connaissance à la décision »[951], d'une manière générale :

> « Quelqu'un qui doit prendre une décision souhaite me faire en connaissance de cause. Il s'adresse donc à une personne ou à une institution qu'il juge compétente dans le domaine où se situe cette décision, afin qu'elle lui fournisse tout ou une partie de cette « connaissance de cause ». Si cette personne ou cette institution accepte de répondre à cette demande [...] elle est par le fait même établie comme expert, pour le cas considéré, auprès de celui qui s'interroge ainsi »[952].

Cependant selon Yann Bérard et Renaud Crespin celle-ci « connaît des déclinaisons très variables selon les contextes d'énonciation où elle prend place, incitant à se montrer prudent avec l'idée d'une définition valable en toute circonstance »[953]. Ce qui est récurrent dans les approches qui tentent de définir l'expertise c'est qu'il s'agit d'un moyen ayant pour but d'aider à la précise de décision, l'expert agissant comme un médiateur entre l'objet étudié et le décideur (qu'il soit politique ou judiciaire).

Il s'agit ici de circonscrire cette activité au domaine de l'expertise médicale réalisée en contexte indemnitaire qui recoupe de fait l'expertise scientifique. De là découle la nécessité de définir ce qui est identifié comme expert et quel est son rôle dans notre étude.

L'expertise judiciaire est décrite par Laurence Dumoulin[954] comme :

> L' « ensemble des formes prises par l'introduction d'une rationalité technico-scientifique dans l'institution, le processus et la décision judiciaire »[955].

---

[951] Philippe ROQUEPLO, *Entre savoir et décision, l'expertise scientifique: une conférence-débat organisée par le groupe Sciences en questions, Paris, INRA, 9 avril 1996*, Paris, Institut national de la recherche agronomique, 1997, p. 9.

[952] *Ibid.*, p. 11.

[953] Y. BERARD, R. CRESPIN et J.-Y. TREPOS, *Aux frontières de l'expertise*, *op. cit.*, p. 17.

[954] Laurence DUMOULIN, « L'expertise judiciaire dans la construction du jugement : de la ressource à la contrainte », *Droit et société*, 2000, n° 44-45, p. 199-223 ; L. DUMOULIN, S. LA BRANCHE, C. ROBERT et P. WARIN (dir.), *Le recours aux experts, raisons et usages politiques*, *op. cit.* ; L. DUMOULIN, *L'expert dans la justice*, *op. cit.*

[955] L. DUMOULIN, « L'expertise judiciaire dans la construction du jugement : de la ressource à la contrainte », *op. cit.*, p. 202.

Cela implique de faire intervenir un personnage extérieur, l'expert dont la caractéristique n'est pas la compétence en droit :

> « C'est même le fait qu'il ne soit pas un professionnel du droit qui est fondement de sa légitimité et de la demande qui lui est adressée. Son identité se construit autour de la maîtrise d'une spécialité technique, scientifique ou relationnelle »[956].

Néanmoins, il apparaît que les experts nommés dans le cadre d'une procédure judiciaire par exemple ne soient pas au sens propre « experts de la question ».

Ceci s'explique à partir de l'argumentaire développé dans le chapitre 5 concernant la difficulté de reconnaissance de la pathologie. Si cette difficulté de reconnaissance *a priori* des valvulopathies médicamenteuses, expliquant en partie le peu de signaux d'alerte, elle subsiste *a posteriori* du retrait du Mediator®.

Devant un tableau clinique présentant une description typique de celle décrite dans la littérature scientifique sur les valvulopathies médicamenteuses, certains « experts » ne vont pas incriminer le médicament alors que d'autres oui et on se trouve ainsi devant une expertise contradictoire comme nous venons le de voir.

De plus la responsabilité contractuelle ou délictuelle ne peut donner lieu à indemnisation que s'il existe un « lien de cause à effet ». Ce lien de causalité doit être direct et en principe certain. S'il s'agit toujours de cardiologies que ce soit les experts de la Cour ou du Collège benfluorex, leurs connaissances ne sont pas équivalentes. D'après Sheila Jasanoff :

> « Utiliser la science pour rendre la justice exige d'accorder autant d'attention à l'appréciation normative des connaissances de l'expert, et de son ignorance, qu'aux fondements rationnels de la décision de justice »[957].

Les cardiologues, expert des pathologies cardiaques sont, de fait, considérés comme expert des valvulopathies médicamenteuses dans différentes arènes, sans que la question de la possibilité de reconnaissance de la pathologie soit évoquée. D'après notre enquête auprès des cardiologues, nous avons mis en évidence que sur notre échantillon, il était encore difficile pour

---

[956] *Ibid.*

[957] S. JASANOFF et O. LECLERC, *Le droit et la science en action*, *op. cit.*, p. 206.

eux de reconnaître les valvulopathies médicamenteuses en raison de la confusion étiologique qui s'est installée dans leurs pratiques concernant les valvulopathies médicamenteuses. D'après les expertises réalisées par les cardiologues, parfois nommés localement pour mener l'expertise, sans être nécessairement inscrit sur la liste des médecins experts établie par la Cour de cassation et même s'ils y sont inscrits cela ne signifie pas qu'ils sont experts des valvulopathies médicamenteuses.

3. Les victimes et l'expertise

Après ce détour d'une réflexion sur les experts en charge de mener l'expertise, revenons aux expertises réalisées pour les usagers du Mediator® dans le cadre de leurs démarches contentieuses. 36%[958] des usagers interrogés ayant engagé une procédure au pénal ou au civil ont déclaré avoir obtenu une expertise médicale (30% non et 34% sans réponse). 5 usagers ont indiqué qu'il s'agissait d'une expertise au pénale et pour 6 d'une expertise au civil.

Les usagers interrogés ayant effectué une expertise ont déclaré majoritairement (72,22%) avoir été préparé et/ou accompagné à l'expertise par leur avocat (Figure 6.26).

Figure 6.26. Part des usagers interrogés ayant été préparé et/ou accompagné à l'expertise par leur avocat[959].

Pour ces mêmes usagers, cette expérience a été angoissante (Figure 6.27).

[958] Nombre total de réponses des usagers = 50

[959] Nombre total de réponses des usagers = 18

Figure 6.27.Part des usagers interrogés estimant que l'expertise a été une expérience angoissante[960].

Concernant l'état d'avancement des procédures d'expertises réalisées par les usagers interrogés concernés, on constate que 38,89% sont toujours en cours d'expertise en 2014, leur rapport définitif n'ayant pas été rendu, dans 5,56% des cas, un rapport sans lien de causalité retenu a été rendu et dans 44,44% des cas, un rapport avec lien de causalité a été rendu (Figure 6.28).

Figure 6.28.Avancement des expertises déclaré par les usagers interrogés concernés[961].

Certains usagers ayant effectué une expertise ont indiqué ne pas savoir où en est leur dossier ainsi que « Difficulté à comprendre le langage spécifique aux avocats et tribunaux »[962].

---

[960] Nombre total de réponses des usagers = 18.

[961] Nombre total de réponses des usagers = 18.

[962] Indentification du questionnaire de l'usager : F/G1/006.

Les usagers interrogés dont le lien de causalité a été retenu à la suite de l'expertise, sont quatre à déclarer que « L'assignation est déposée (après rendu du rapport d'expertise) » et un que « L'assignation est en attente de dépôt (après rendu du rapport d'expertise) ». Trois ont indiqué ne pas savoir où cela en est.

V. Quand les dispositifs ne suffisent pas

A. Pouvoir se saisir des dispositifs à disposition

Même s'il existe un fonds d'indemnisation spécifique, proposant une démarche gratuite, cela ne suffit pas pour qu'il y ait indemnisation. Nous l'avons vu, les victimes se retrouvent confrontées à une série d'obstacles. Mais encore faut-il qu'elles puissent se saisir de ces dispositifs. En effet, beaucoup de victimes se trouvent désemparées, ne sachant pas quels sont leurs droits et leurs recours possibles. Majoritairement issues d'un milieu modeste, peu habitués aux procédures judiciaires (91,5% des victimes interrogées n'ont jamais porté d'affaire en justice). Ainsi, seuls 40% des patients interrogés ayant des lésions imputables au Mediator ont contacté un avocat pour défendre leurs droits en justice et dans 80% des cas suite à une recommandation généralement par des associations. Les associations semblent être un relais essentiel conduisant à des demandes d'indemnisations soit via l'Oniam, soit en justice. Certains enquêtés présentant des lésions imputables au Mediator et ayant un avocat sont dans une attitude que l'on pourrait qualifier de « délégation », ne sachant pas dans quelles procédures elles sont engagées. Nous pouvons noter que selon les avocats qui défendant les victimes, les stratégies de recours ne sont pas les mêmes. En effet, certains sont plus favorables à la voie contentieuse, délaissant ainsi la voie amiable.

Les usagers du Mediator® suivent majoritairement l'actualité le concernant (Figure 6.29).

Figure 6.29. Part des usagers interrogés ayant déclaré suivre l'actualité concernant le Mediator®[963].

Parmi les usagers ayant déclaré ne pas suivre l'actualité relative au Mediator®, 46,15% souhaitent oublier cette affaire, 23,08% déclarent ne pas comprendre les procédures (Figure 6.30).

Figure 6.30. Motifs évoqués par les usagers interrogés déclarant ne pas suivre l'actualité des procédures[964].

26,92% évoquent d'autres motifs, certains sont déçus de l'avancement de leur dossier, le fait de ne pas avoir de dommage ou encore la longueur des procédures :

[963] Nombre d'usagers concernés = 136.

[964] Nombre d'usagers concernés = 26.

« Cette procédure avec les voies de recours possibles va durer éternellement »[965].

Pour les usagers interrogés, le médecin qui leur a prescrit le Mediator® n'est pas considéré comme responsable des conséquences du médicament (25% ont répondu « plutôt non » et 34,56% « non manifestement ») (Figure 6.31).

Figure 6.31. Évaluation de la responsabilité du médecin concernant les effets indésirables du Mediator® d'après les usagers interrogés.

Plus généralement, il a été demandé aux usagers interrogés de déterminer l'échelle de responsabilité des différents acteurs. Ainsi, les acteurs jugés les moins responsables par les usagers interrogés sont les professionnels de santé : leur cardiologue, leur médecin généraliste et leur pharmacien. Ensuite viennent les instances étatiques, l'assurance maladie, l'Afssaps, le ministère de la Santé et la Haute Autorité de Santé. Enfin, de manière quasi unanime, la responsabilité est portée par les Laboratoires Servier et leur fondateur Jacques Servier (Figure 6.32).

[965] Identification du questionnaire de l'usager : F/G2/083.

Figure 6.32. Responsabilités des différents acteurs selon les usagers interrogés[966].

[966] Nombre total de réponses des usagers = 136.

Enfin, les usagers de l'enquête ont été interrogés sur les mesures qui pourraient les soulager (Figure 6.33).

Figure 6.33. Part des usagers déclarant que ces mesures les soulageraient[967].

Ainsi, ce qui soulagerait le plus d'usagers interrogés est la condamnation pénale des Laboratoires Servier (72,79%) ainsi qu'une justice rendue rapidement (56,62%). Par ailleurs, près de la moitié des usagers estiment qu'ils seraient soulagés avec une indemnisation financière (49,26%). Les montants évoqués par les enquêtés sont les suivants (le nombre d'usagers interrogés ayant indiqué ce montant est indiqué entre parenthèses) :

- 500 € (1)
- 5000 € (1)
- 10 000 € (2)
- 20 000 € (1)
- 30 000 € (2)
- 75 000 € (1)
- 80 000€ (1)
- 100 000 € (2)
- 150 000 € (1)
- 200 000 € (5)

[967] Nombre total de réponses des usagers = 136.

- 300 000 € (2)
- 500 000 € (1)

D'autres n'ont pas indiqué de montant soit parce qu'ils ne savaient pas, soit parce qu'il n'était pas possible pour eux de chiffrer au vu des souffrances ressenties comme exprimé dans les deux témoignages ci-dessous :

> « Indemnisation inchiffrable vu les souffrances et l'espérance de vie désormais. ++ toutes les preuves sont réunies depuis longtemps déjà!!! Aide ++ Q et Souffrances physiques et morales »[968].
> « L'argent perdu à cause de ma mise en retraite précipité + le préjudice morale dû car par sur de voir mes petits enfants grandir et les atteintes mitrales »[969].

Par ailleurs, les usagers interrogés sont 47,06% à souhaiter une reconnaissance publique de leur qualité de victime. Notons que cette volonté de reconnaissance est évoquée par certains usagers du groupe 1 mais également des usagers du groupe 2, comme nous l'évoquions précédemment, le fait d'avoir ou non des lésions n'est pas nécessairement une condition *sine qua non* au fait de se sentir victime du Mediator®. 36,03% des usagers interrogés souhaiteraient une prise en charge à 100% de leurs soins médicaux.

33,02% des usagers interrogés souhaiteraient des excuses publiques de la part des Laboratoires Servier et des autres responsables (médicaux et/ou politiques). Même si pour certains cela est insuffisant :

> « C'est ce que l'ensemble des malades souhaitent, plus que des excuses, mais suite à ce fameux poison (Mediator) auquel même les médecins ne connaissaient pas la pathologie de ce poison ils sont trop long à indemniser ??? »[970].

Enfin, 8,82% souhaiteraient qu'une assistance psychologique soit mise en place.

B. Une « non-mobilisation » des victimes

[968] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/019.
[969] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/078.
[970] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/069.

Dans le cas du Mediator®, nous sommes loin de l'image des « malades en mouvement » pour reprendre le terme de Janine Barbot[971]. Classiquement, les études concernant la sociologie des mobilisations dans le domaine sanitaire se sont penchées sur les formes actives de mobilisation, dans le cadre d'activisme thérapeutique visant à défendre un l'accès au soin ou encourager la recherche[972], ou dans la volonté d'une reconnaissance d'un dommage pour des victimes d'un drame sanitaire[973]. Les axes étudiés s'articulent généralement autour des questions suivantes : qui se mobilise (des malades, des victimes) ? Autour de quoi (une pathologie, une affaire) ? Contre qui (l'industrie, les professionnels de santé, l'État ?

Notre méthodologie, permet d'aborder plus largement qui sont les usagers et les victimes, en dehors de ceux qui sont impliqués dans un processus de reconnaissance. En effet, classiqueemnt le recrutement des enquêtés s'effectue via des associations, et ne permet pas d'avoir une photographie de l'ensemble des profils de mobilisation.

Notre enquête permet d'aborder un champ inexploré : celui de la non-mobilisation de victimes d'un scandale sanitaire. Certes, des usagers du Mediator® s'estimant victimes s'engagent dans un processus de reconnaissance du dommage, par la voie judiciaire classique ou par un nouveau modèle d'indemnisation d'un accident médicamenteux via l'Oniam qui met en place un Collège d'expert spécifique. Mais nous pouvons voir, à partir de notre enquête, même si elle ne se revendique aucunement représentative de l'ensemble des usagers du Mediator®, que de nombreuses personnes se retrouvent démunies face aux démarches à entreprendre.

---

[971] J. BARBOT, *Les malades en mouvements*, *op. cit.*

[972] *Ibid.* ; Sébastien DALGALARRONDO, « Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse ? », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 171-191 ; V. RABEHARISOA et M. CALLON, *Le pouvoir des malades*, *op. cit.* ; M. AKRICH, C. MEADEL, V. RABEHARISOA, D. DONNET-KAMEL et J. DELBECQ, *Se mobiliser pour la santé*, *op. cit.*

[973] E. FILLION, *À l'épreuve du sang contaminé*, *op. cit.* ; E. FILLION et D. TORNY, « De la réparation individuelle à l'élaboration d'une cause collective », *op. cit.* ; Emmanuelle FILLION et Didier TORNY, « Des malades rendus visibles par le droit ? L'expérience judiciaire individuelle et collective des victimes du Distilbène », *in* Anastasia MEIDANI, Emilie LEGRAND et Béatrice JACQUES (dir.), *La santé : du public à l'intime*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2015, p. 19-36 ; Coline SALARIS, « Mobilisations en souffrance: (familles victimes du Distilbène et agriculteurs victimes des pesticides) : analyse comparative de la construction de deux problèmes de santé publique » Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, Bordeaux, 2015 ; E. HENRY, *Amiante*, *op. cit.*

Cette approche permet d'aborder quel est le profil sociologique d'usagers du Mediator® qui s'engagent ou non dans une reconnaissance de leur dommage. Profil conditionnant cet engagement.

La non-mobilisation est contrebalancée notamment par celle d'Irène Frachon, lanceuse et porteuse d'alerte, qui face à ce constat se mobilise pour défendre les droits des victimes.

L'attitude des victimes du Mediator® est proche de celle décrite par Philippe Ponet, à savoir que les victimes de dommage corporel qui contactent des associations se mobilisent peu pour le collectif et œuvrent souvent dans l'intérêt de l'avancement de leur dossier[974].

Certaines associations ont été créées au début du scandale, mais ont eu des difficultés réussies à perdurer voire ont disparu. C'est principalement l'Association des Victimes de l'Isoméride et du Mediator, l'AVIM ainsi que des associations comme CADUS (Conseil Aide Défense des Usagers de Santé), qui conseillent et orientent les victimes. Il faut noter ici que l'AVIM a été créée à la fin des années 90 suite au retrait de l'Isoméride, cousin du Mediator® ayant les mêmes effets sur les valves cardiaques.

Il est enfin important de préciser ici que de nombreux usagers du Mediator® n'ayant pas développés de lésions cardiaques s'estiment victimes et demandent réparation, via l'Oniam – ce qui n'aboutit pas – mais également comme nous l'avons vu, devant les tribunaux. Ainsi, le fait d'être victime du Mediator® sur le plan physique n'est pas nécessairement une condition *sine qua non* d'une démarche d'indemnisation et par ce biais, de reconnaissance.

C. Les reconnaissances des victimes

Dans un sens juridique le terme « victime » est employé comme synonyme de partie lésée, de plaignant, de partie civile, de personne ayant subi un préjudice, ou ayant personnellement souffert du dommage causé par l'infraction. La définition la plus élaborée provient de la Résolution 40/34 du 11 décembre 1985 de l'Assemblée générale des Nations Unies qui qualifie les victimes comme :

> « Des personnes qui, individuellement ou collectivement, ont subi un préjudice, notamment une atteinte à leur intégrité physique ou mentale,

[974] P. PONET, « 4. Devenir cause », *op. cit.*, p. 69-70.

> une souffrance morale, une perte matérielle, ou une atteinte grave à leurs droits fondamentaux, en raison d'actes ou d'omissions qui enfreignent les lois pénales en vigueur dans un État membre, y compris celles qui proscrivent les abus criminels de pouvoir »[975].

Décision-cadre du Conseil de l'Union européenne, en date du 15 mars 2001, définit la victime comme :

> « La personne qui a subi un préjudice, y compris une atteinte à son intégrité physique ou mentale, une souffrance morale ou une perte matérielle, directement causé par des actes ou des omissions qui enfreignent la législation pénale d'un État membre ».

Dans une approche plus large que la vision juridique, la figure de la victime est ainsi liée à :

- Une reconnaissance publique de la situation que nous appellerons ici la victime sociale ;
- La reconnaissance d'un dommage (corporel puis moral) que nous appelons la victime médicale ;
- La reconnaissance d'une réparation ou indemnisation pour le préjudice subi que nous appelons ici la victime indemnisée /indemnisationnelle ;
- La reconnaissance d'actes enfreignant les lois pénales comme cause des dommages que nous appelons la victime juridique.

La temporalité de ces reconnaissances dans les affaires classiques consiste à identifier un dommage, de constater son lien de causalité avec une infraction pénale par un jugement qui ouvre sur la reconnaissance sociale et la réparation. Dans une affaire impliquant un médicament cette chronologie est bouleversée puisque les victimes ignorent le lien de causalité entre une maladie qui est de fait un dommage causé par un médicament, la mise en public de l'information s'accompagne de la reconnaissance sociale des victimes. Les victimes étant multiples et ignorant la causalité, leur reconnaissance s'étale dans le temps. La mise en public engendre un dépistage systématique de dommages potentiels afin de reconnaître médicalement le plus grand nombre de personnes lésées possible. Afin de ne pas laisser les souffrances corporelles, morales et matérielles des personnes ayant subi un préjudice sans réponse, les démarches d'indemnisation

---

[975] *HCDH | Déclaration des principes fondamentaux de justice relatifs aux victimes de la criminalité et aux victimes d'abus de pouvoir*, https://www.ohchr.org/FR/ProfessionalInterest/Pages/VictimsOfCrimeAndAbuseOfPower.aspx, consulté le 5 novembre 2018.

peuvent précéder le jugement d'une infraction légale. Nous avons suivi dans ce chapitre cette temporalité bouleversée réelle du scandale plutôt qu'une temporalité théorique et rationnelle. Une complication de la présentation réside dans le fait que les trois sphères sociale, médicale et indemnisationelle se chevauchent souvent et sont de ce fait plutôt parallèles que séquentielles.

Après le retrait du Mediator® la mise en public, en particulier par la publication du livre d'Irène Frachon *Mediator® 150mg. Combien de mort ?*, du peu d'information des usagers, leur non suivi médical et la question du nombre de morts attribuable à la molécule mène à l'éclosion de l'un des scandales du médicament majeurs en France des cent dernières années. La forte médiatisation du scandale ainsi que la position inflexible et insensible des Laboratoires Servier conduisent à une indignation collective suivie d'enquêtes administratives et politiques qui débouchent sur une réforme du système de surveillance et de régulation du médicament en France ainsi qu'à un changement profond du système d'indemnisation des victimes de préjudices médicamenteux via une possible prise en charge par l'Oniam. Dans le cadre de la médiatisation du scandale, des premiers portraits journalistiques de victimes individuelles apparaissent dans la presse audiovisuelle et écrite qui reconnaissent leur souffrance socialement. Le profil socio-éducatif et de faible revenu, ainsi que le peu de familiarité d'un grand nombre des victimes avec la sphère juridique démontré par notre travail expliquent que seulement un tiers des usagers saisi les nouvelles possibilités d'indemnisation mises en place à leur égard. Les usagers font état de difficultés et de découragements à saisir ou à mener à bien une démarche administrative complexe, longue et parfois éprouvante. Le recours à un avocat, engagé par environ un tiers des usagers lésés, représente une charge financière, mais facilite le fait de mener les démarches jusqu'au bout. Environ un tiers des demandes d'indemnisation reçues par l'Oniam aboutit à une indemnisation, mais même dans ce cas les démarches sont longues et complexes. Les associations non professionnelles d'aide aux victimes sont très critiqués par les victimes et ne parviennent pas à les faire exister collectivement. La situation est compliquée davantage par le fait que dans une première phase avant 2014 les experts de l'Oniam peu au fait des données échographiques nouvelles sur les valvulopathies médicamenteuses et peu encline à reconnaître un lien de causalité entre la molécule et les valvulopathies par présomption forte et concordante rejettent 86% des demandes d'indemnisation.

Le processus de reconnaissance des victimes du Mediator® s'effectue donc à plusieurs niveaux, tout d'abord une reconnaissance sociale ou l'espace public leur permet non seulement de s'identifier, mais également d'être identifiées comme tel. La reconnaissance médicale, plus difficile, car elle est soumise au regard et avis d'une communauté professionnelle pour qui il est d'une part difficile de reconnaître le dommage et d'autre part qui perçoit le scandale du Mediator® parfois avec défiance ce qui accentue le processus de résistance, l'alerte sur les effets indésirables du Mediator® ayant été rapporté par un spécialiste d'une autre discipline. De même que leur perception sur les usages et les usagers du Mediator® conditionne leur regard. Cette difficulté de reconnaissance médicale a de fait une incidence sur la reconnaissance juridique de la victime. Bien que le juge soit seul décideur, il s'en remet aux experts pour émettre un avis. À l'issue de ce dernier chapitre, nous pouvons intégrer la figure de victime au sein de notre schéma des personnes benfluorex (Figure 6.34). Comme nous l'avons mentionné, celle-ci est multiple et susceptible de recouper les autres figures des personnes benfluorex.

Figure 6.34. Schéma illustrant la coexistence des six figures des personnes benfluorex.

Ainsi, la compréhension de la non-reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses imputables au Mediator® constitue, au-delà de l'étude de l'évolution du savoir médical et l'intégration de nouvelles connaissances un enjeu capital dans la construction des figures de l'individu qui l'a rencontré.

Conclusions

La socio-histoire que nous proposons ici n'est ni celle des Laboratoires Servier ni celle d'un comprimé ou d'un conflit d'intérêts, mais elle s'écrit à travers – elle prend appui sur - ces perspectives pour donner une place adéquate aux usagers du Mediator®, sujets potentiels d'une pathologie imputable à la prise du médicament, et personnes concernées par les mécanismes de reconnaissance de cette pathologie.

Cette socio-histoire s'inscrit dans le fonctionnement classique de la sécurité sanitaire et de la pharmacovigilance mises en place depuis les années 1970. Le processus théorique et idéaltypique du retrait de la molécule peut être résumé selon le schéma suivant (Figure C.0.1).

Figure C.0.1.Schéma théorique du processus de pharmacovigilance, de retrait du Mediator® et du dépistage des patients.

D'après cette procédure idéale schéma de procédure opératoire standard, un patient ayant fait usage de Mediator® consulterait soit son médecin généraliste, qui l'adresserait ensuite à un cardiologue soit directement son cardiologue du fait de l'apparition de symptômes (plus ou moins) spécifiques (1). Ce cardiologue identifierait que le médicament pourrait être la cause de la pathologie développée par le patient, l'amenant à effectuer un signalement (2) au centre de

pharmacovigilance. Celui-ci transmettrait l'information (3) à la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'agence chargée de la régulation du médicament, laquelle évaluerait l'opportunité de retirer le médicament (4). À l'issue de ce retrait, les cardiologues et les médecins généralistes seraient informés (5) et chargés d'effectuer le dépistage des victimes auprès de l'ensemble de leurs patients ayant pris cette molécule (6).

Or, selon les enquêtes, analyses et rapports des acteurs impliqués dans la pharmacovigilance, de leurs instances d'inspection et de contrôle et de leurs tutelles politiques, le système a dysfonctionné à plusieurs niveaux (Figure C.0.2).

Figure C.0.2. Schéma des dysfonctionnements dans le processus de pharmacovigilance et de retrait du Mediator® identifiés dans les rapports de l'IGAS, de l'Assemblée nationale et du Sénat.

Cette analyse des « dysfonctionnements » organisationnels a été complétée par une instruction judiciaire qui a mis en exergue les conflits d'intérêts et multiples prises d'intérêt (dont certaines avaient déjà été évoquées dans le rapport de l'IGAS) ce qui impose de faire une place essentielle à l'entreprise productrice dans notre schéma (Figure C.0.3).

Figure C.0.3. Schéma des lieux d'interventions des Laboratoires Servier dans le processus de pharmacovigilance et de retrait du Mediator®.

Ces trois versions ont toutefois pour point commun de fonctionner en vase clos c'est-à-dire de ne prendre en compte que les professionnels du médicament et de sa régulation. Le parti pris de notre travail de thèse qui correspond à un déplacement analytique du côté des sciences humaines et sociales a consisté (1) à regarder le système de régulation du point de vue de son organisation et dans une perspective socio-historique et (2) à contextualiser le système de régulation et de pharmacovigilance dans le cas du Mediator® en élargissant le cercle aux cardiologues et à leur travail, et (3) à faire une place conséquente aux usagers du benfluorex et à leurs actions. Notre déplacement analytique vise à mettre au centre de notre analyse ce que nous avons désigné dans notre travail comme les « personnes benfluorex ». Ce positionnement visait à (1) enquêter sur le vécu des personnes dont un certain nombre vont se définir ou être défini comme « victimes » -bien que d'un point de vue juridique la désignation de victime nécessite un jugement établissant des infractions pénales responsables d'un préjudice ainsi reconnu et que dans le cas du Mediator® ce jugement reste à venir ; (2) sans aboutir à une banalisation de l'expérience subjective des « victimes » ; (3) à préciser les caractéristiques sociales et éducatives des « personnes benfluorex » ; (4) à comprendre les formes de mobilisation ou de non-mobilisation des victimes, leur capacité à exprimer et porter

collectivement leurs plaintes ; (5) à mieux comprendre les pratiques d'indemnisation des préjudices subis par certains usagers du benfluorex et leurs difficultés. Au-delà des usagers, ce travail s'est attaché à élucider les difficultés du groupe professionnel des cardiologues à percevoir la nouveauté que représentent les valvulopathies médicamenteuses. Non sans lien avec les personnes benfluorex, cette difficulté à voir les valvulopathies médicamenteuses influe directement sur l'information, le dépistage et l'indemnisation des personnes benfluorex malades.

Ainsi, notre travail sur le Mediator complète le schéma standard de la pharmacovigilance avec 1) l'intervention d'une lanceuse d'alerte, extérieure au groupe professionnel des cardiologues : la pneumologue Irène Frachon ; 2) le détour par les grands médias de la transmission du signalement à l'Afssaps ; 3) le rôle de ces derniers dans l'information des malades. De plus, élargir le schéma initial à l'indemnisation par l'Oniam des personnes benfluorex avec un préjudice organique ou moral permet de pointer le rôle central des cardiologues d'une part au début de la chaîne de pharmacovigilance (au niveau du repérage et du signalement) pour établir la réalité des valvulopathies médicamenteuses et en fin de chaîne d'autre part pour l'information des usagers, le dépistage et l'indemnisation des victimes (Figure C.0.4).

Figure C.0.4.Schéma complexe du processus de pharmacovigilance, de retrait du Mediator® et du dépistage des patients.

En conclusion de ce travail, il convient de mettre trois ordres de résultat en exergue qui concernent respectivement : le travail concret des spécialistes du cœur ; le temps long du scandale du Mediator et enfin les différentes figures des personnes benfluorex.

Commençons par le premier point. L'enquête auprès des cardiologues français a permis de comparer les données concernant deux échantillons issus de sollicitations à deux moments différents. Si pour de nombreux items, nous n'observons pas de spécificités entre les deux groupes, on constate que dans certaines situations, notamment concernant les perceptions du scandale médiatique ou sanitaire, les avis des cardiologues interrogés entre 2012 et 2015 diffèrent : cinq ans après l'éclosion du scandale, les cardiologues semblent l'avoir déjà oublié. Le temps de demi-vie du scandale est court. Sa courte mémoire, bien que compréhensible du côté des professionnels médecins contraste singulièrement avec la demande réitérée du « plus jamais », énoncée depuis les scandales médicamenteux des années 1950 jusqu'aujourd'hui par les victimes de scandales médicamenteux.

Notre enquête, croisée avec l'étude des manuels de cardiologie et l'histoire de la technique d'imagerie principale en cardiologie, l'échocardiographie, fournit de nouvelles perspectives de sociologie de la connaissance pour la compréhension du scandale du Mediator®. Plutôt que le reflet d'un « déni » de la part d'un groupe professionnel, la thèse met en avant la complexité de la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses par les cardiologues laquelle apparaît davantage comme une incapacité, pour des raisons épistémiques, à connaître autrement pour voir la pathologie. L'importance cruciale des techniques et de leur histoire n'est pas à interpréter seulement du point de vue du progrès ou de l'innovation, mais surtout comme une contrainte décisive pour la construction des connaissances. Par ailleurs, une fois les effets connus et décrits dans la littérature médicale, cela ne se traduit pas forcément par une capacité accrue de reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses. Changer une manière de voir, ou de percevoir par le biais de la technique, ne relève pas seulement de la connaissance théorique, mais aussi d'une socialisation intellectuelle par la formation. Les cardiologues, même s'ils peuvent énoncer les particularités morphologiques des valvulopathies médicamenteuses comme le montre notre enquête ne sont pas nécessairement amenés à en poser le diagnostic, ou à conclure en faveur de la causalité iatrogène lorsqu'ils sont sollicités pour une expertise.

Analysée du point de vue de la sociologie critique de la connaissance scientifique, l'affaire de la non-vision des valvulopathies médicamenteuses semble parfaitement répondre aux observations formulées il y a 80 ans par le microbiologiste polonais Ludwik Fleck dans son ouvrage séminal de *Genèse et développement d'un fait scientifique* :

> « Chaque fait entretient une relation trinomiale avec le collectif de pensée : 1) chaque fait doit se situer dans la ligne des intérêts intellectuels de son collectif de pensée [...]. 2) la résistance doit fonctionner en tant que telle dans le collectif de pensée et doit être transmise à chacun de ses membres comme une contrainte de pensée et une forme ressentie directement [...] 3) le fait doit être exprimé dans le style du collectif de pensée »[976].

Notre travail d'enquête a ainsi mis en évidence les « avis de résistance » suivants :

1. Pour l'identification des symptômes par les cardiologues :

[976] L. FLECK, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, *op. cit.*, p. 176.

- L'enquête auprès des cardiologues a mis en avant le fait que certains d'entre eux ont déclaré ne pas avoir connaissance du fait que leur patient était traité par médiator, il ne leur était donc pas possible d'établir un lien entre la molécule et les signes cliniques et échocardiographiques ;
- S'ils avaient connaissance du traitement, notre étude montre que les valvulopathies médicamenteuses ont été assimilées par leur style de pensée collectif à des valvulopathies rhumatismales, là encore, le lien avec le médicament ne pouvait donc pas être établi ;
- Les usagers du Mediator® n'ont pas tous systématiquement des lésions des valves du cœur ;

2. Sur la déclaration de pharmacovigilance :
   - Si le lien entre la molécule et la pathologie ne pouvait être établi en raison du style de pensée des cardiologues, n'intégrant pas la valvulopathie médicamenteuse, le signalement ne pouvait de fait pas s'effectuer ;
   - Le cas déclaré en 1999, de même que ceux déclarés à partir de 2007 laissent apparaître que dans certains cas l'identification était néanmoins possible, l'alerte pouvait s'effectuer, mais elle est restée sans effets ;
3. Sur la transmission de l'information :
   - L'alerte effectuée auprès du centre de pharmacovigilance était tributaire de la gestion de l'institution ;
4. Sur la prise de décision :
   - La transmission de l'information était dépendante de la réception de celle-ci, ainsi que de la force du signal, des preuves qui sont apportées et de la réactivité de l'agence ;
5. Sur l'information des cardiologues :
   - L'information des cardiologues concernant le retrait est passée initialement par une lettre de l'agence du médicament (l'Afssaps) ; elle était toutefois en décalage avec les observations réalisées dans leur cabinet et s'adressait à l'ensemble des cardiologues qui, en majorité, n'avaient pas identifié la pathologie lorsque le médicament était commercialisé ;

6. Sur le dépistage :
   - Le dépistage systématique que les cardiologues ont été amenés à réaliser ne concernait pas l'ensemble des usagers du Mediator®, mais uniquement ceux de 2006 à 2009 ;
   - Ce dépistage supposait que les cardiologues soient en mesure de reconnaître une pathologie qu'en grande majorité ils ne connaissent pas, car les observations qu'ils faisaient les amènent à conclure qu'il s'agissait de valvulopathies rhumatismales, et ne tenait pas compte de la difficulté à remettre en cause un savoir existant.

Six années après les faits, la cardiologue Marie-Christine Malergue, fortement impliquée dans des sociétés savantes de cardiologie, auteure de nombreuses publications dans le domaine et experte au collège benfluorex à l'ONIAM depuis novembre 2014, affirme avoir été « dubitative au début de l'affaire Mediator® » et c'est « la rencontre avec une patiente qui [lui] a fait prendre conscience de ses errances diagnostiques »[977].

L'ensemble de ces résultats d'observation ne semble a priori pas spécifique aux cardiologues français. Pourtant la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses s'effectue en France bien plus tard qu'en Espagne ou en Italie. C'est ici que notre travail de sociologie de la connaissance s'agence aux lectures organisationnelles, politiques et juridiques qui insistent sur la catégorie de conflit d'intérêts au sein de la chaîne de la pharmacovigilance. Notre travail permet cependant de voir que la prise d'intérêt des Laboratoires Servier pour « anesthésier » les acteurs de la chaîne du médicament, pour reprendre les termes du rapport de l'IGAS[978], a pu, en France, être d'autant plus efficace qu'elle entrait en synergie avec et co-construisait un style de pensée et une manière de voir qui opposaient de multiples avis de résistance à la notion de valvulopathies médicamenteuses, même quand les preuves de leur existence se sont accumulées. Un deuxième ordre de résultats de cette thèse concerne le temps long du scandale du Mediator. La trajectoire du Mediator® elle-même s'inscrit dans une temporalité longue. Commercialisé en 1976, le médicament est au moment de son signalement efficace un médicament ancien, vieux de plus de trente ans. Il a été d'une certaine manière « naturalisé »

[977] M-C. MALERGUE, *op.cit.*p.2.

[978] A.-C. BENSADON, E. MARIE et A. MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif, op. cit.*, p. 121.

dans l'arsenal thérapeutique, inclus dans une masse énorme de produits ordinaires ou peu spectaculaires. Cette temporalité longue, avec une génération ou presque de professionnels cardiologues formés à cette banalité, participe de la difficulté à voir les effets indésirables. Le médicament était en effet là et bien là avant l'usage courant de l'échographie cardiaque indispensable à la caractérisation de l'un de ses effets indésirables, les valvulopathies.

À l'image du temps long de la commercialisation du médicament, le processus d'alerte à son égard est également long et a fait intervenir deux temps : d'abord l'alerte concernant l'effet indésirable des valvulopathies dues au Mediator® dans la sphère régulatoire qui conduit au retrait ; puis l'alerte dans la sphère publique après le retrait centrée sur l'information et le dépistage des victimes potentielles. Le scandale du Mediator® paraît classique voir idéaltypique dans sa constitution du point de vue de ce qui a été décrit par la sociologie du scandale : « constat d'une infraction, mise en public et indignation collective ». Il l'est peut-être moins par la densité de la durée publique du scandale, par son maintien à l'agenda régulier pendant presque dix ans et par les déplacements multiples successifs du front du scandale qui se reconfigure constamment. Une chronologie des déplacements du front du scandale renvoie vers plusieurs redéfinitions des infractions :

- Un médicament aux effets secondaires dangereux (à partir de 2010),
- Un médicament qui a entraîné la mort d'un certain nombre de ces usagers (première estimation d'au moins 500 morts) (à partir d'août 2010, intensification en novembre 2010),
- Un médicament détourné de son indication (à partir de novembre 2010),
- Un médicament aux dangers connus, resté sur le marché (à partir de novembre 2010),
- Un système de régulation défaillant (à partir de janvier 2011),
- Des conflits d'intérêts entre un industriel et l'agence de régulation (à partir de janvier 2011),
- Des méthodes d'influences sur les décideurs dans le cadre de la mission sénatoriale (à partir de septembre 2011),

- Des recours systématiques de la part du laboratoire incriminé pour ralentir les procédures (à partir de septembre 2011),
- Des difficultés d'indemnisation, en dépit d'un fonds d'indemnisation spécifique (à partir d'octobre 2012).

Selon cette analyse le scandale du Mediator® n'est ni ponctuel ni monolithique, mais il s'inscrit dans la durée et relève d'un enchâssement de multiples infractions et dysfonctionnements. Il n'est pas linéaire, mais possède des ramifications à partir des reconfigurations et des réactivations qu'il connaît. Le scandale du Mediator® est certainement moins classique pour l'inscription dans la durée des personnes ressources, relais et porteur dont au premier plan la lanceuse et porteuse d'alerte Irène Frachon. Son caractère de longue durée médiatique a été rendu possible par une série de déplacements et de réactivations volontaires sans lesquels le potentiel scandaleux de l'affaire se serait vite amenuisé.

Le troisième ordre de résultats produits concerne l'axe central et le principe d'organisation d'une thèse construite autour des différentes figures des personnes benfluorex afin de comprendre comment la trajectoire de ce médicament s'est incarnée dans leurs vies. La distinction de six figures apporte des éléments cruciaux relatifs à la construction de l'utilité d'une part, du besoin de recourir à la molécule d'autre part ; aux difficultés d'identification des effets indésirables de ce médicament pendant la durée de sa commercialisation, c'est-à-dire entre 1976 et 2009, et enfin à la difficile mobilisation des patients-victimes et ceci du point de vue des personnes benfluorex.

La décomposition en six figures et leur pluralité est un déterminant de la reconnaissance difficile des valvulopathies médicamenteuses pendant la commercialisation et depuis le retrait du marché du Mediator®, faisant qu'il n'y a pas juste un(e) consommateur(trice) du médicament ou un(e) diabétique qui s'est vu(e) prescrire la molécule (Figure C.0.5). Le schéma suivant rend visuellement compte de cette complexité.

Figure C.0.5. Schéma représentant l'intrication des figures des personnes benfluorex

La figure du « polysurchargé » résulte de la construction d'un profil pathologique par un industriel dans un contexte épidémiologique donné. L'émergence de la prise de conscience des facteurs des risques cardio-vasculaires associés au surpoids amène les industriels, dont les Laboratoires Servier, à orienter leurs stratégies industrielles et commerciales vers les maladies de l'obésité. L'enquête historique de notre travail souligne le positionnement ambigu du Mediator® dès le départ où le « poly » de la surcharge se conjugue avec la polyvalence des utilisations potentielles et de ce fait la multiplicité des débouchés. Le profil pathologique concerne un nombre important de personnes et donc d'usagers potentiels.

Une molécule chimique est sous-déterminée d'un point de vue des usages thérapeutiques. La construction de son identité comme médicament se construit entre marketing industriel et réglementation par l'AMM. Les éléments conditionnant le passage du profil pathologique à l'usage de la molécule par un individu supposent la construction d'une figure d'« utilisateur-type » par le biais de l'autorisation de mise sur le marché, qui, par ses indications, permet la prescription, prescription cadrée par l'information délivrée au médecin. Cette information est délivrée par le laboratoire qui commercialise la molécule et guide de ce fait en partie la main du médecin rédigeant l'ordonnance. L'enquête historique concernant cette figure montre d'une part une mise à distance systématique du médicament Mediator® de sa relation chimique et pharmacologique aux amphétamines et d'autre part des ajustements permanents des

indications oscillant entre correction du métabolisme lipidique et/ou glucidique dans un espace thérapeutique marginal dit de traitement adjuvant.

À partir du moment où le nom Mediator® se trouve sur une ordonnance, la personne qui se l'est vue prescrire, l'acquiert à la pharmacie et l'extrait de son blister pour l'ingérer. Elle devient par ces gestes usager du médicament. L'usager est en partie contraint par les figures précédentes, mais il peut s'en éloigner, dans la mesure où le médecin, libre de son jugement, peut le prescrire hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché, comme cela a en partie été le cas pour le Mediator®. De même que l'usager peut demander à « bénéficier » du Mediator® en dehors des indications de l'AMM. Les données de notre enquête montrent a) une forte augmentation de l'utilisation du Mediator® au cours de la dernière décennie précédant son retrait ; b) que la molécule (ancienne) était peu perçue et peu prescrite par les cardiologues et c) que le détournement du Mediator® à des fins de coupe-faim est plutôt un épiphénomène sur la durée totale de sa commercialisation, mais devient relativement important au cours des dernières années[979].

Avec le retrait du Mediator® et sa médiatisation *a posteriori*, la figure de l'usager se mue et laisse place à celle de l'usager-citoyen qui, à la suite de l'information par les médias de la dangerosité de la molécule, peut se reconnaître personne benfluorex et s'indigner le cas échéant face à ce qu'il considère comme une tromperie industrielle ou une faille de la sécurité sanitaire, amenant l'industriel au tribunal et l'état à proposer des réformes pour mieux protéger l'ensemble des citoyens. Les données de notre enquête démontrent ici que la grande majorité des usagers-citoyens a été informée plutôt par la grande presse que par l'acteur industriel, par les autorités étatiques ou encore par leurs médecins. Le rôle des médias dans le scandale du Mediator® a donc été majeur pour l'information sur et pour le signalement des événements indésirables potentiels.

L'usager, qui pouvait être par ailleurs patient d'un cardiologue, peut s'avérer malade du Mediator®. Pour cette cinquième figure, le diagnostic doit être posé comme tel par ce médecin.

---

[979] Pour rappel l'URCAM de Bourgogne estime les prescription hors AMM à visée amaigrissante à 35% en 1997 sur un échantillon de 568 prescriptions : URCAM BOURGOGNE, *Faut-il revoir les conditions de prise en charge du Mediator ? Étude sur le respect des indications thérapeutiques.*, *op. cit.*

Ceci peut sembler aller de soi, mais nous l'avons vu et nos enquêtes l'ont démontré, la pathologie n'a pas été décelée facilement par les cardiologues, l'ayant attribuée avec consistance à d'autres causes. Le fait de supposer qu'ils sont en mesure de l'identifier du jour au lendemain simplement en ayant fait état du retrait est, comme nous l'avons montré, une hypothèse non fondée : cette identification a nécessité un travail important de remise en cause d'un savoir existant. Cette difficulté dans la pose du diagnostic se mue en difficulté de reconnaissance d'un dommage lorsque les cardiologues sont appelés par le juge à expertiser des dossiers de plaignants, s'estimant victime du Mediator®. Les victimes ont de plus de multiples visages. Il n'existe en réalité pas une victime, mais plusieurs types : des personnes s'estimant victimes et ayant des dommages imputables au Mediator®, des personnes s'estimant victimes qui n'ont pas développé de dommages organiques imputables au Mediator®, des personnes qu'une tierce personne peut considérer comme victimes car elles présentent un dommage organique imputable au Mediator® mais ne se définissent pas comme telles.

La sixième figure, celle de la victime, fait le lien entre ce travail et la sociologie des mobilisations qui étudie aussi bien les mobilisations de patients que de victimes dans le champ sanitaire. Les données de nos enquêtes établissent ici que la mobilisation des victimes du Mediator® est difficile. Seul un tiers des usagers concernés ont pris contact avec une association. Plus de quatre usagers sur cinq se sentent isolés et sans soutien. Leur connaissance des effets indésirables du Mediator® l'associe bien aux valvulopathies et l'HTAP, mais d'autres pathologies se confondent pour eux avec celles-ci. Notre enquête montre loin du profil sociologique des malades atteints du sida où les associations font preuve d'activisme thérapeutique[980] que les usagers et victimes du Mediator® ont un profil socio-économique, démographique et éducatif particulier. Ils sont souvent féminins, originaires de petites villes ou de la ruralité pour beaucoup, avec des niveaux d'éducation et de revenus plutôt faibles. Ce profil social est un facteur majeur de la difficile mobilisation des victimes et de leur faible capacité à exister de manière collective amenant une lanceuse et porteuse d'alerte à se mobiliser pour eux et défendre leur cause. Les données rassemblées dans notre travail abordent ainsi un angle mort de la sociologie des mobilisations rarement étudié à ce jour en raison de la difficulté d'avoir

[980] J. BARBOT, *Les malades en mouvements*, *op. cit.*

accès à des groupes de victimes potentielles : les données et moyens socio-éducatifs et économiques du groupe des personnes lésées. Le profil des personnes benfluorex établi souligne les difficultés pour ce groupe social de victimes à saisir le droit pour obtenir une indemnisation. De plus, quand bien même elles s'en saisissent, le passage par l'expertise médicale du dommage est tributaire du cardiologue qui n'a très probablement pas été à même d'identifier la pathologie avant son retrait en raison d'une confusion étiologique. Cette confusion, en dépit d'un savoir théorique publié, persiste dans la pratique postérieurement au retrait. Les personnes atteintes par des problèmes de surpoids sont, comme la sociologie de l'obésité l'a montré, quatre fois plus fréquents dans les milieux socio-économiques défavorisés. Ils sont donc logiquement aussi beaucoup plus fréquents parmi les usagers et les victimes du Mediator®. La question des origines socio-économiques des victimes et donc leur (in)capacité à se mobiliser collectivement et durablement a été en revanche négligée par la sociologie des mobilisations sanitaires.

Au final, notre travail montre que le contexte de la genèse, du développement et de la diffusion du Mediator® se situe au carrefour de plusieurs tendances lourdes de la biomédecine : émergence de l'usage de l'échocardiographie comme technique diagnostique ; montée en puissance du cadrage des maladies chroniques liées au poids au moyen d'une approche par les facteurs de risque ; essor et pratique massive du marketing scientifique.

En résumé, le cheminement et les pérégrinations du Mediator® entre les mains des médecins prescripteurs et des usagers pendant les années de circulation de la molécule montrent des redéfinitions successives avec une restriction progressive des indications qui contraste avec un nombre de boîtes vendues en croissance permanente jusqu'en 2009. Si le retrait tardif du Mediator® a été principalement interprété comme lié aux défaillances d'un système de régulation et de pratiques d'un laboratoire pharmaceutique, la reconnaissance de la pathologie pouvant résulter de la prise de Mediator® permet d'élargir le cadre d'interprétation. Cette non-reconnaissance pendant la commercialisation peut s'expliquer par une transition pathogénique qui a amené les cardiologues à interpréter les images échocardiographiques des malades du Mediator® comme étant des valvulopathies rhumatismales. Cela implique pour l'usager de la molécule un cheminement difficile non seulement dans la pose du diagnostic, mais également dans la reconnaissance de sa pathologie par les expertises judiciaires, la confusion subsistant

après la publicisation du retrait de la molécule. L'enquête met en évidence que les usagers du Mediator® sont principalement des femmes, modestes, vivant en périphérie, peu habituées aux procédures judiciaires qui rendent difficile une mobilisation pour obtenir réparation.

Notre analyse visait à appréhender la manière dont ces figures ont été définies dans différents espaces. Elle permet de comprendre pourquoi leur reconnaissance (par le biais de la reconnaissance des valvulopathies médicamenteuses) reste difficile même si, de prime abord, on peut penser que tout est mis en place pour une indemnisation efficace.

Les déclarations des usagers obtenus dans le cadre de cette thèse, témoignages certes guidés par un questionnaire, redonnent, au-delà du discours porté, parfois calibré, par les médias, une place à la diversité de leurs voix, sans les réduire à un visage immortalisé sur une photographie, ou un nom sur une liste de plaignants, sans banaliser leur expérience vécue de victime.

Sociologie de la connaissance, sociologie du scandale et sociologie des mobilisations sont les trois approches développées et poursuivies dans cette thèse avec l'ambition de mobiliser les sciences humaines et sociales pour la compréhension d'un scandale sanitaire récent. Comprendre un certain nombre de déterminants du scandale au-delà du procès futur du Mediator® qui en adressera les infractions pénales est essentiel pour aborder tout ce que le procès ne pourra pas prendre en considération compte tenu de son fonctionnement propre sur l'origine de l'affaire du Mediator®.

Nous avons ouvert cette thèse en nous appuyant sur les propos de Madame L., nous voudrions laisser le mot de la fin à Madame B. :

> *« Combien de personnes sont décédées suite à la prise de Mediator® et combien en souffrent maintenant ? Je trouve inadmissible que l'on mette certains médicaments sur le marché en sachant (je suis persuadée) que ce médicament n'était pas sans danger ! Et combien d'autres encore en vente ? On nous prescrit un médicament pour soigner un mal, et on se demande toujours, ce qu'il va arriver ensuite »* [981].

[981] Identification du questionnaire de l'usager : F/G1/002.

Liste des abréviations

AAA AVAM : Association aide aux victimes accidents de médicaments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASVIME : Association des victimes du Mediator®

AVIM : Association d'aide aux victimes de l'Isoméride® et du Mediator®

CADA : Commission d'accès aux documents administratifs

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIC : Centre d'investigation clinique

CNAMTS : Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés

CNCH : Collège national des cardiologues hospitaliers

CNPV : Comité national de pharmacovigilance

CRPV : Comité régional de pharmacovigilance

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance

DCI : Dénomination commune internationale

EMA : European medical evaluation agency

FDA : Food and drug administration

HCSP : Haut conseil de la santé publique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

IMC : Indice de masse corporelle

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

ITS : Initiative transparence santé

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONIAM : Office national d'indemnisation des accidents médicaux

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes informatiques

SFC : Société française de cardiologie

SNCMCV : Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

TGI : Tribunal de Grande Instance

URMLA : Union régionale des médecins libéraux d'Alsace

Table des figures

Figure I.0.1. Separation analytique des figures des personnes benfluorex 43

Figure I.0.2. Apparitions et disparitions des figures des personnes benfluorex dans le temps. 44

Figure 1.1.Table de Quetelet telle qu'elle apparait dans un manuel de 1912. 55

Figure 1.2.Table d'indice de masse corporelle publie dans les recommandations de la Haute Autorite de Sante en 2009. 57

Figure 1.3.Illustration issue du rapport de l'OMS sur l'obesite de 2003 intitule « Poids-sante pour tous, une responsabilite partagee ». 69

Figure 1.4. Publicite pour le Ponderal® destinee aux medecins mettant en avant la selection des proprietes pharmacologiques de la molecule par rapport a l'amphetamine. 73

Figure 1.5. Formule chimique de l'amphetamine et de quelques derives. 80

Figure 1.6. Photographie presentant l'arsenal therapeutique des Laboratoires Servier en 1968. 84

Figure 1.7. L' « Usine village » des Laboratoires Servier a Gidy 88

Figure 1.8. Schema representant l'organisation du circuit de la recherche au sein des Laboratoires Servier. 93

Figure 1.9. Publicite dans une revue medicale sud-africaine pour le Ponderax® (fenfluramine). 97

Figure 1.10. Formule semi-developpee du S992 98

Figure 1.11. Premiere page du rapport d'expertise de Jean Charpentier « Mediator. Dossier Pharmacologique » (1969). 101

Figure 2.1. Le benfluorex dans le monde en 2005. 117

Figure 2.2. Detail du refus d'importation suite a une absence d'autorisation de mise sur le marche pour le benfluorex par la Food and Drug Administration 118

Figure 2.3. Publicite du Mediator dans la revue "La medecine praticienne" en septembre 1976. 120

Figure 2.4. Publicite issue de "La medecine praticienne" (1976). 122

Figure 2.5. Exemples de brochures promotionnelles du Mediator® destinees aux prescripteurs (vers 1975). 123

Figure 2.6. Bloc de prise de notes distribue aux medecins a la fin des annees 1990. 123

Figure 2.7. a) Schema du metabolisme humain b) Schema du metabolisme humain et action du Mediator® 130

Figure 2.8. Caracteristiques des malades de l'etude en ambulatoire 132

Figure 2.9. Plusieurs pages publicitaires dans le numero special de « La medecine praticienne » consacre au Mediator® (1976). 135

Figure 2.10. Nom du medicament tel qu'il apparait a plusieurs reprises dans le numero special de La medecine Praticienne. 135

Figure 2.11. Differents graphiques representant l'efficacite du Mediator® 136

Figure 2.12. Auteurs identifies ayant publie trois articles ou plus concernant les proprietes du Mediator®. 137

Figure 2.13. Nombre de publications presentant les proprietes du S992/780SE/benfluorex (1969-2013). 138

Figure 2.14.Échanges sur un forum de discussion en ligne pour obtenir des boites de Mediator®. 141

Figure 2.15. Schema illustrant la coexistence des deux premieres figures des personnes benfluorex. 142

Figure 2.16. Extrait d'une publicite pour le Mediator® paru en 1976 dans la revue La Medecine Praticienne. 143

FIGURE 3.1.NOMBRE DE BOITES DE MEDIATOR® VENDUES PAR LES LABORATOIRES SERVIER (SEPTEMBRE 1976-NOVEMBRE 2009). 148
FIGURE 3.2. REPARTITION DE L'EFFECTIF DES CONSOMMATEURS DE MEDIATOR® (2008-2010) D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM PUBLIEES. 155
FIGURE 3.3. SYNTHESE DE LA STRUCTURE DU QUESTIONNAIRE LES « USAGERS DU MEDIATOR®» 158
FIGURE 3.4. REPARTITION DE L'AGE DES ENQUETES SELON LE SEXE. 163
FIGURE 3.5. REPARTITION DE L'EFFECTIF DES PARTICIPANTS A L'ENQUETE SUR LES USAGERS DU MEDIATOR® (2014-2015). 164
FIGURE 3.6. REPARTITION DES USAGERS ENQUETES EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA COMMUNE DE RESIDENCE. 165
FIGURE 3.7. REPARTITION DES ENQUETES EN FONCTION DE LEUR STATUT MARITAL. 166
FIGURE 3.8. REPARTITION DES ENQUETES SELON LEUR SITUATION PROFESSIONNELLE AU MOMENT DE LEUR REPONSE. 168
FIGURE 3.9. REPARTITION DES ENQUETES SELON LEUR CATEGORIE SOCIOPROFESSIONNELLE. 168
FIGURE 3.10. REPARTITION DES ENQUETES ACTIFS SELON LE TYPE DE CONTRAT QU'ILS POSSEDENT. 169
FIGURE 3.11. ESTIMATION DU REVENU MENSUEL NET MOYEN DES ENQUETES. 171
FIGURE 3.12. REPARTITION DES PRESCRIPTEURS DE MEDIATOR® D'APRES LES DECLARATIONS DES ENQUETES. 173
FIGURE 3.13. NOMBRE DE TRAITEMENTS ANNUELS DE MEDIATOR®. 175
FIGURE 3.14. NOMBRES DE BOITES DE MEDIATOR® VENDUES PAR LE LABORATOIRE DE 1976 A 2009. 176
FIGURE 3.15. ANNEE DE PRESCRIPTION DU MEDIATOR® AU SEIN DES USAGERS ENQUETES. 177
FIGURE 3.16. LES INDICATIONS DU MEDIATOR® SELON LES CARDIOLOGUES ENQUETES. 178
FIGURE 3.17. REPARTITION DES USAGERS SELON L'ANNEE DEPUIS LAQUELLE ILS SONT SUIVIS DE LEUR MEDECIN TRAITANT. 180
FIGURE 3.18. REPARTITION DES ENQUETES SELON LES FREQUENCES DE LEUR RENDEZ-VOUS CHEZ LEUR MEDECIN TRAITANT. 180
FIGURE 3.19. REPARTITION DES ENQUETES SELON LEUR GROUPE (CAS = 1/TEMOIN =2) ET LES FREQUENCES DE LEUR RENDEZ-VOUS CHEZ LEUR MEDECIN TRAITANT. 181
FIGURE 3.20. REPARTITION DE LA FREQUENCE DE CONSULTATION DU MEDECIN GENERALISTE DES ENQUETES SELON LE SEXE ET LE GROUPE. 181
FIGURE 3.21. REPARTITION DES ENQUETES SELON QU'ILS ESTIMENT OU NON AVOIR DE BONNES RELATIONS AVEC LEUR MEDECIN TRAITANT. 182
FIGURE 3.22. REPARTITION DES ENQUETES EN FONCTION DE L'ESTIMATION DE LEUR SATISFACTION QUANT AU SUIVI EFFECTUE PAR LEUR MEDECIN TRAITANT. 183
FIGURE 3.23. ÉCHELLE DES AGES DES USAGERS DU MEDIATOR EN 2006 (D'APRES LES DONNEES SNIIRAM). 185
FIGURE 3.24. ÉCHELLE DES AGES DES PARTICIPANTS A L'ENQUETE « USAGERS DU MEDIATOR » 2014-2015. 186
FIGURE 3.25. PREVALENCE DU DIABETE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE EN 2009. 187
FIGURE 3.26. COURBES ILLUSTRANT LE NOMBRE DE CONSOMMATEURS PAR SEXE DE BENFLUOREX EN 2006 EN FONCTION DE LA CLASSE D'AGE D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM. 187
FIGURE 3.27.A. REPARTITION DE L'EFFECTIF DES USAGERS PARTICIPANTS A L'ENQUETE SUR LES USAGERS DU MEDIATOR® (2014-2015) ; B. REPARTITION DES CONSOMMATEURS DE MEDIATOR® (2008-2010) D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM. 189
FIGURE 3.28. PREVALENCE DU DIABETE SELON LES DEPARTEMENTS FRANÇAIS EN 2009. 190
FIGURE 3.29. PREVALENCE DE L'OBESITE EN FONCTION DU REVENU ET PAR SEXE. 191

FIGURE 3.30.SCHEMA ILLUSTRANT LA COEXISTENCE DES TROIS PREMIERS MODELES THEORIQUES ET DES PROFILS D'USAGERS QUI EN DECOULENT. 192
FIGURE 4.1. REPONSE DE MME B A LA QUESTION 20 DU QUESTIONNAIRE « USAGERS DU MEDIATOR® ». 200
FIGURE 4.2. ÉVALUATION PAR LES USAGERS DES MOYENS PAR LESQUELS ILS ONT ETE INFORMES DU RETRAIT DU MEDIATOR®. 201
FIGURE 4.3. ÉVALUATION PAR LES USAGERS DES MOYENS PAR LESQUELS ILS ONT ETE INFORMES DES EFFETS INDESIRABLES DU MEDIATOR®. 203
FIGURE 4.4. ILLUSTRATION D'UN ARTICLE DE OUEST FRANCE DATE DU JEUDI 03 DECEMBRE 2009. 214
FIGURE 4.5.EXTRAIT D'UN ARTICLE PARU DANS LE PARISIEN-AUJOURD'HUI EN FRANCE DU 3 JUIN 2010. 215
FIGURE 4.6.CAPTURE D'ECRAN DE LA VIDEO « MEDIATOR® POUR LES NULS ». 218
FIGURE 4.7. NOMBRE D'ARTICLES PUBLIES DANS LA PRESSE FRANÇAISE DE NOVEMBRE 2009 A FIN JANVIER 2011. 226
FIGURE 4.8. SCHEMA DE LA SUPERPOSITION DANS LE TEMPS DE LA PRODUCTION DES DIFFERENTS RAPPORTS PROPOSANT DES AXES DE REFORME DU SYSTEME DE REGULATION DU MEDICAMENT. 246
FIGURE 4.9. SCHEMA ILLUSTRANT LA COEXISTENCE DES QUATRE PREMIERES FIGURES DES PERSONNES BENFLUOREX. 252
FIGURE 5.1.SYNTHESE DE LA STRUCTURE DU QUESTIONNAIRE « ÉTUDE DES PRATIQUES EN CARDIOLOGIE ». 258
FIGURE 5.2. REPARTITION DES CARDIOLOGUES SELON LA PERIODE D'OBTENTION DE LEUR DIPLOME. 264
FIGURE 5.3. PARCOURS DE FORMATION DES CARDIOLOGUES AYANT REPONDU AU QUESTIONNAIRE. 265
FIGURE 5.4. REPARTITION DES EFFECTIFS DES CARDIOLOGUES SELON LEUR VILLE DE FORMATION. 266
FIGURE 5.5. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES CARDIOLOGUES AYANT PARTICIPE A L'ENQUETE. 267
FIGURE 5.6. « REPARTITION DES MEDECINS SPECIALISTES EN CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES » AU PREMIER JANVIER 2011 268
FIGURE 5.7. REPARTITION DES CARDIOLOGUES DE L'ENQUETE SELON LEUR TYPE D'EXERCICE. 269
FIGURE 5.8. FREQUENCE DE CONSULTATION DES DIFFERENTS TYPES DE REVUES MEDICALES PAR LES CARDIOLOGUES. 270
FIGURE 5.9.A. FREQUENCE DE FORMATION DES CARDIOLOGUES SELON LE TYPE D'ORGANISME POUR LE GROUPE A ; B. FREQUENCE DE FORMATION DES CARDIOLOGUES SELON LE TYPE D'ORGANISME POUR LE GROUPE B. 272
FIGURE 5.10. POURCENTAGES DE PRISE EN CHARGE PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE POUR LES CARDIOLOGUES INTERROGES ASSISTANT A DES CONGRES. 274
FIGURE 5.11. INTERVENTIONS DES CARDIOLOGUES LORS DES CONGRES. 275
FIGURE 5.12.NOMBRE DE VISITEURS MEDICAUX REÇUS PAR SEMAINE DECLARE PAR LES CARDIOLOGUES. 276
FIGURE 5.13. POURCENTAGE DES FREQUENCES DE PARTICIPATION DES CARDIOLOGUES A DES ESSAIS CLINIQUES. 278
FIGURE 5.14. ÉVALUATION DE LA PERCEPTION GENERALE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE PAR LES CARDIOLOGUES. 279
FIGURE 5.15. PLACE ACCORDEE A LA SEMIOLOGIE PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 283
FIGURE 5.16. MOMENT DE LA CONSULTATION DURANT LEQUEL LES CARDIOLOGUES PRENNENT CONNAISSANCE DE L'ORDONNANCE DE LEUR PATIENT. 284
FIGURE 5.17. SCHEMA REPRESENTANT LES DIFFERENTS MODES D'ECHOGRAPHIE. 286
FIGURE 5.18. ENREGISTREMENT D'UNE ECHOCARDIOGRAPHIE. 288
FIGURE 5.19. NOMBRE DE PUBLICATIONS PAR AN SUR LE THEME DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE DE 1949 A 2013. 289
FIGURE 5.20. PHOTOGRAPHIE DE INGE EDLER ET HARVEY FEIGENBAUM LORS DU PREMIER COURS SUR L'IMAGERIE ULTRASONORE EN CARDIOLOGIE A INDIANAPOLIS EN 1968. 290

FIGURE 5.21. ÉCHOCARDIOGRAPHE DISPONIBLE DANS LE COMMERCE EN 1972. 291
FIGURE 5.22.COUPE DE CŒUR MONTRANT LES STRUCTURES OBSERVABLES PAR ECHOGRAPHIE DE L'APEX A LA BASE DU CŒUR. CW = PAROI THORACIQUE, T = SONDE, S = STERNUM, ARV = PAROI ANTERIEURE DU VENTRICULE DROIT, RV = VENTRICULE DROIT, IVS = SEPTUM INTERVENTRICULAIRE, LV= VENTRICULE GAUCHE, PPM = MUSCLE PAPILLAIRE EXTERIEUR, PLV = PAROI POSTERIEURE DU VENTRICULE GAUCHE, AMV = VALVE MITRALE ANTERIEURE, PVM = VALVE MITRALE POSTERIEURE, AO = AORTE, LA = OREILLETTE GAUCHE. 292
FIGURE 5.23. SCHEMA REPRESENTANT LES DIFFERENTES STRUCTURES OBSERVEES LORSQUE LA SONDE EST ORIENTEE DE L'APEX A LA BASE DU CŒUR. 292
FIGURE 5.24. ÉCHOGRAPHIE BIDIMENSIONNELLE D'UNE VALVE MITRALE (VUE DE L'AXE COURT) CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UNE REGURGITATION MITRALE RHUMATISMALE (MO = ORIFICE DE LA VALVE MITRALE, RO = ORIFICE DE REGURGITATION). 293
FIGURE 5.25. PRATIQUE DE L'ECHOGRAPHIE SELON LA DECENNIE DE FORMATION DES CARDIOLOGUES. 295
FIGURE 5.26. ESTIMATION DU POURCENTAGE DE CONSULTATION DURANT LESQUELLES EST PRATIQUEE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE D'APRES LES CARDIOLOGUES. 296
FIGURE 5.27. SCHEMA D'UNE COUPE DE CŒUR AVEC REPRESENTATION DU SENS DE CIRCULATION SANGUINE. 298
FIGURE 5.28. SCHEMATISATION DU CROISEMENT ETIOLOGIQUE ENTRE VALVULOPATHIES RHUMATISMALES ET VALVULOPATHIES MEDICAMENTEUSES. 304
FIGURE 5.29. FREQUENCE DES PATHOLOGIES RENCONTREES SELON LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 305
FIGURE 5.30. PART DES VALVULOPATHIES DANS L'EXERCICE DES CARDIOLOGUES D'APRES LEUR EXPERIENCE. 305
FIGURE 5.31. PERCEPTION D'UNE AUGMENTATION DU NOMBRE DE VALVULOPATHIES DEPUIS 2009. 306
FIGURE 5.32. ESTIMATION DE LA PART DES INSUFFISANCES VALVULAIRES MINEURES ET DES INSUFFISANCES VALVULAIRES MAJEURES D'APRES LES CARDIOLOGUES. 307
FIGURE 5.33. DECLARATION DE SUIVI DES VALVULOPATHIES PAR LES CARDIOLOGUES EN FONCTION DE LA GRAVITE. 308
FIGURE 5.34. FREQUENCE DES ETIOLOGIES D'INSUFFISANCES MITRALES D'APRES L'EXPERIENCE DES CARDIOLOGUES SELON LEUR PERIODE DE FORMATION. 311
FIGURE 5.35. FREQUENCE DES ETIOLOGIES D'INSUFFISANCES AORTIQUES D'APRES L'EXPERIENCE DES CARDIOLOGUES SELON LEUR PERIODE DE FORMATION. 314
FIGURE 5.36. FREQUENCE DES ETIOLOGIES D'INSUFFISANCES TRICUSPIDIENNES D'APRES L'EXPERIENCE DES CARDIOLOGUES SELON LEUR PERIODE DE FORMATION. 316
FIGURE 5.37. FREQUENCE DES SITUATIONS DE DOUTE DIAGNOSTIQUE SELON LES CARDIOLOGUES. 318
FIGURE 5.38. ESTIMATION PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES DE LA PART DE PATIENTS DIABETIQUES, HYPERTRIGLYCERIDEMIQUES ET OBESES. 319
FIGURE 5.39. MOMENT OU LES USAGERS DU MEDIATOR® INTERROGES ONT CONSULTE UN CARDIOLOGUE POUR LA PREMIERE FOIS. 320
FIGURE 5.40. ÉLEMENT AYANT ENTRAINE LA PREMIERE CONSULTATION DES USAGERS ENQUETE CHEZ UN CARDIOLOGUE. 322
FIGURE 5.41. PERIODE DEPUIS LAQUELLE LES USAGERS DU MEDIATOR® SONT SUIVIS PAR LEURS CARDIOLOGUES ACTUELS. 322
FIGURE 5.42. REPARTITION DES ESTIMATIONS DU NOMBRE DE PATIENTS SOUS MEDIATOR® POUR LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 323

FIGURE 5.43. AVIS DES CARDIOLOGUES ENQUETE CONCERNANT L'UTILITE DU MEDIATOR® SELON LA PERIODE D'OBTENTION DE LEUR DIPLOME. 326
FIGURE 5.44. POURCENTAGE DES CARDIOLOGUES INTERROGES DECLARANT CONNAITRE LES INDICATIONS DE PRESCRIPTION DU MEDIATOR® SELON LEUR PERIODE DE FORMATION. 328
FIGURE 5.45. INDICATIONS DE PRESCRIPTION DECLAREES PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES AYANT OBTENU LEUR DIPLOME DURANT LA PERIODE DE COMMERCIALISATION DE LA MOLECULE. 329
FIGURE 5.46. PART DES CARDIOLOGUES AYANT SOLLICITE L'AVIS D'UN CONFRERE FACE A UN CAS D'INSUFFISANCE MITRALE « RESTRICTIVE » D'INTERPRETATION DIFFICILE. 334
FIGURE 5.47. FREQUENCES DES ELEMENTS PERMETTANT D'ETAYER LE DIAGNOSTIC DE VALVULOPATHIE D'ORIGINE RHUMATISMALE SELON LES PERIODES DE FORMATION DES CARDIOLOGUES. 335
FIGURE 5.48. POSSIBILITE QU'UNE VALVULOPATHIE RHUMATISMALE SOIT RESTRICTIVE « PURE » SELON L'ANNEE DE FORMATION DES CARDIOLOGUES INTERROGES. 336
FIGURE 5.49. IMPORTANCE DE LA PRESENCE DE CALCIFICATION POUR ORIENTER LE DIAGNOSTIC DE VALVULOPATHIE RHUMATISMALE SELON LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 337
FIGURE 5.50. FREQUENCE D'EVOCATION DE LA CAUSE MEDICAMENTEUSE PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES DEVANT UNE VALVULOPATHIE ATYPIQUE / INEXPLIQUEE 338
FIGURE 5.51. REPARTITION DES CARDIOLOGUES INTERROGES ESTIMANT QU'IL ETAIT POSSIBLE DE DETECTER LES VALVULOPATHIES MEDICAMENTEUSES AVANT 2009 SELON LA PERIODE D'OBTENTION DU DIPLOME. 339
FIGURE 5.52. PERIODE DURANT LAQUELLE LES CARDIOLOGUES INTERROGES ONT EU CONNAISSANCE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DE L'ISOMERIDE® SELON LE MOMENT OU ILS ONT OBTENU LEUR DIPLOME. 341
FIGURE 5.53. RAISON POUR LAQUELLE L'ISOMERIDE® A ETE RETIRE DU MARCHE D'APRES LES CARDIOLOGUES INTERROGES, EN FONCTION DE LA PERIODE D'OBTENTION DE LEUR DIPLOME. 342
FIGURE 5.54. PART DES CARDIOLOGUES INTERROGES AYANT OU NON EVOQUE UN LIEN AVEC UN MEDICAMENT DEVANT UNE VALVULOPATHIE AVANT 2009 SELON LA PERIODE D'OBTENTION DE LEUR DIPLOME. 343
FIGURE 5.55. MEDICAMENTS POUVANT ETRE INCRIMINES DANS LA SURVENUE D'UNE VALVULOPATHIE D'APRES LES CARDIOLOGUES INTERROGES ET SELON LEUR PERIODE D'OBTENTION DE DIPLOME. 344
FIGURE 5.56. ESTIMATION PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES DES ZONES GEOGRAPHIQUES LES PLUS TOUCHEES PAR LES VALVULOPATHIES DUES A L'ISOMERIDE® EN FONCTION DE LA PERIODE D'OBTENTION DE LEUR DIPLOME. 346
FIGURE 5.57. POSSIBILITE D'ATTRIBUTION D'UNE VALVULOPATHIE MEDICAMENTEUSE A UNE AUTRE CAUSE D'APRES LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 350
FIGURE 5.58. PART DES CARDIOLOGUES INTERROGES ESTIMANT QU'ILS ONT PU ATTRIBUER DES VALVULOPATHIES A D'AUTRES CAUSES. 351
FIGURE 5.59. SCHEMA ILLUSTRANT LA COEXISTENCE DES CINQ PREMIERES FIGURES DES PERSONNES BENFLUOREX. 354
FIGURE 6.1.ARTICLE PARU EN PAGE 9 DU « LE TELEGRAMME » LE LUNDI 31 MAI 2010. 359
FIGURE 6.2. PHOTOGRAPHIES ISSUES DU PROJET « LA FRANCE DU MEDIATOR » DE MARC DANTAN (2018). LA PREMIERE ISSUE DE LA CATEGORIE « PORTRAIT », LE SECONDE DE LA CATEGORIE « LES CICATRICES », LA DERNIERE DE LA CATEGORIE « L'OPERATION ». 362

FIGURE 6.3.ANNONCE NECROLOGIQUE DE MARTINE « VICTIME DU MEDIATOR » PARU DANS LE TELEGRAMME DU 4 SEPTEMBRE 2018 363
FIGURE 6.4. EFFETS INDESIRABLES DU MEDIATOR® AYANT ENTRAINES SON RETRAIT D'APRES LES USAGERS INTERROGES..... 365
FIGURE 6.5. SENTIMENT D'ISOLEMENT DES USAGERS DU MEDIATOR® INTERROGES..... 366
FIGURE 6.6. « ALGORITHME DE L'ETUDE DE SUIVI PROSPECTIF » MIS EN LIGNE PAR LA SOCIETE FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE..... 373
FIGURE 6.7. FREQUENCES DECLAREES DES DIFFERENTS STADES DE VALVULOPATHIES MEDICAMENTEUSES IDENTIFIEES PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 379
FIGURE 6.8. DEMARCHE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT DES VALVULOPATHIES MEDICAMENTEUSES D'APRES LES CARDIOLOGUES INTERROGES. 380
FIGURE 6.9. NOMBRE DE FORMULAIRES DE L'AFSSAPS QUE LES CARDIOLOGUES INTERROGES DECLARENT AVOIR REMPLIS. 381
FIGURE 6.10. ESTIMATION PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES DU TEMPS NECESSAIRE POUR COMPLETER UN FORMULAIRE DE L'AFSSAPS. 382
FIGURE 6.11.DIFFICULTES RENCONTREES PAR LES CARDIOLOGUES INTERROGES AVEC LES FORMULAIRES DE L'AFSSAPS. 382
FIGURE 6.12.CONCLUSIONS EVOQUEES PAR LES USAGERS INTERROGES DE L'EXAMEN ECHOCARDIOGRAPHIQUE DE DEPISTAGE QU'ILS ONT REALISE. 383
FIGURE 6.13. PART DES USAGERS DECLARANT QUE LEUR CARDIOLOGUE A COMPLETE UN FORMULAIRE DE L'AFSSAPS ET/ OU UNE DECLARATION DE PHARMACOVIGILANCE 384
FIGURE 6.14. MOTIVATIONS DECLAREES PAR LES USAGERS ENQUETES CONCERNANT LEUR RECOURS A LA JUSTICE. 400
FIGURE 6.15.REPARTITION DES USAGERS ENQUETES CONCERNANT LEUR IMPLICATION DECLAREE DANS LES PROCEDURES PENALES ENGAGEES CONTRE LES LABORATOIRES SERVIER. 401
FIGURE 6.16. PROCEDURES DANS LESQUELLES LES USAGERS INTERROGES INDIQUENT ETRE ENGAGES..... 402
FIGURE 6.17.RAISON POUR LESQUELLES LES USAGERS ENQUETES N'ONT PAS PORTE L'AFFAIRE EN JUSTICE. 403
FIGURE 6.18. RAISONS POUR LESQUELLES LES ENQUETES DECLARENT AVOIR EU RECOURS A L'ONIAM. 405
FIGURE 6.19. PAR DES USAGERS INTERROGES AYANT EU RECOURS A L'ONIAM DECLARANT AVOIR DU FOURNIR DES PIECES COMPLEMENTAIRES..... 406
FIGURE 6.20. ÉVALUATION DE LA SATISFACTION DES USAGERS INTERROGES AYANT EFFECTUE UNE DEMARCHE D'INDEMNISATION AUPRES DE L'ONIAM. 406
FIGURE 6.21. ÉTAT DE LA PROCEDURE A L'ONIAM POUR LES USAGERS INTERROGES AYANT EU RECOURS AU FONDS D'INDEMNISATION. 407
FIGURE 6.22.AVIS DES CARDIOLOGUES INTERROGES SUR LA RESPONSABILITE DE DIFFERENTS ACTEURS DANS LE SCANDALE. 408
FIGURE 6.23. PERCEPTION DES CARDIOLOGUES DE L'IMPORTANCE DE L'AFFAIRE DU MEDIATOR® COMME AFFAIRE MEDIATIQUE.... 411
FIGURE 6.24. PERCEPTION DES CARDIOLOGUES DE L'IMPORTANCE DE L'AFFAIRE DU MEDIATOR® COMME AFFAIRE SANITAIRE..... 412
FIGURE 6.25. AVIS DES CARDIOLOGUES INTERROGES SUR L'ACTEUR CHARGE D'INDEMNISER LES VICTIMES. LES POURCENTAGES DU GRAPHIQUE A) CORRESPONDANT AUX REPONSES DU GROUPE A ET LE GRAPHIQUE B) AUX REPONSES DU GROUPE B. 413
FIGURE 6.26. PART DES USAGERS INTERROGES AYANT ETE PREPARE ET/OU ACCOMPAGNE A L'EXPERTISE PAR LEUR AVOCAT..... 425
FIGURE 6.27.PART DES USAGERS INTERROGES ESTIMANT QUE L'EXPERTISE A ETE UNE EXPERIENCE ANGOISSANTE..... 426
FIGURE 6.28.AVANCEMENT DES EXPERTISES DECLARE PAR LES USAGERS INTERROGES CONCERNES. 426
FIGURE 6.29. PART DES USAGERS INTERROGES AYANT DECLARE SUIVRE L'ACTUALITE CONCERNANT LE MEDIATOR®..... 428

FIGURE 6.30. MOTIFS EVOQUES PAR LES USAGERS INTERROGES DECLARANT NE PAS SUIVRE L'ACTUALITE DES PROCEDURES..... 428
FIGURE 6.31. ÉVALUATION DE LA RESPONSABILITE DU MEDECIN CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES DU MEDIATOR® D'APRES LES USAGERS INTERROGES..... 429
FIGURE 6.32. RESPONSABILITES DES DIFFERENTS ACTEURS SELON LES USAGERS INTERROGES..... 430
FIGURE 6.33. PART DES USAGERS DECLARANT QUE CES MESURES LES SOULAGERAIENT. 431
FIGURE 6.34. SCHEMA ILLUSTRANT LA COEXISTENCE DES SIX FIGURES DES PERSONNES BENFLUOREX..... 437
FIGURE C.0.1.SCHEMA THEORIQUE DU PROCESSUS DE PHARMACOVIGILANCE, DE RETRAIT DU MEDIATOR® ET DU DEPISTAGE DES PATIENTS. 439
FIGURE C.0.2. SCHEMA DES DYSFONCTIONNEMENTS DANS LE PROCESSUS DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RETRAIT DU MEDIATOR® IDENTIFIES DANS LES RAPPORTS DE L'IGAS, DE L'ASSEMBLEE NATIONALE ET DU SENAT..... 440
FIGURE C.0.3. SCHEMA DES LIEUX D'INTERVENTIONS DES LABORATOIRES SERVIER DANS LE PROCESSUS DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RETRAIT DU MEDIATOR®..... 441
FIGURE C.0.4.SCHEMA COMPLEXE DU PROCESSUS DE PHARMACOVIGILANCE, DE RETRAIT DU MEDIATOR® ET DU DEPISTAGE DES PATIENTS. 443
FIGURE C.0.5. SCHEMA REPRESENTANT L'INTRICATION DES FIGURES DES PERSONNES BENFLUOREX 449

Table des tableaux

TABLEAU 3.1. REPARTITION DES CONSOMMATEURS DE BENFLUOREX EN 2006 SELON LA CLASSE D'AGE ET LE SEXE EN D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM PUBLIEES. 153

TABLEAU 3.2. ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE BENFLUOREX DES PERSONNES EXPOSEES AU MEDICAMENT EN 2006 D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM PUBLIEES. 154

TABLEAU 3.3. SYNTHESE DES QUESTIONNAIRES ENVOYES ET DES RETOURS OBTENUS SELON LES GROUPES. 160

TABLEAU 3.4. TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES DISPONIBLES CONCERNANT LES USAGERS DU MEDIATOR®. 162

TABLEAU 3.5. REPARTITION DES ENQUETES SELON LE NIVEAU DE DIPLOME LE PLUS HAUT OBTENU. 167

TABLEAU 3.6. REPARTITION DES ENQUETES SELON LES MOTIFS POUR LESQUELS ILS ONT CESSE DE TRAVAILLER. 170

TABLEAU 3.7. LES CARDIOLOGUES ET LA PRESCRIPTION DE MEDIATOR® 174

TABLEAU 3.8. RATIO FEMMES/HOMMES EN FONCTION DE LA CLASSE D'AGE DES CONSOMMATEURS DE BENFLUOREX D'APRES LES DONNEES DU SNIIRAM PUBLIEES. 184

TABLEAU 3.9. TABLEAU DES EFFETS DES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES SUR L'IMC. 191

TABLEAU 4.1.ANNEE DURANT LAQUELLE LES USAGERS ENQUETES ESTIMENT AVOIR EU CONNAISSANCE DU RETRAIT DU MEDIATOR®. 205

TABLEAU 5.1. SYNTHESE DES REPONSES EXPLOITABLES OBTENUES ET REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLON. 262

TABLEAU 5.2. DONNEES STATISTIQUES ISSUES DE L'ESTIMATION DU NOMBRE DE CONSULTATIONS EFFECTUEES CHAQUE SEMAINE PAR LES CARDIOLOGUES. 281

TABLEAU 5.3. DONNEES STATISTIQUES DE L'ESTIMATION DU TEMPS PASSE PAR LES CARDIOLOGUES POUR CHAQUE ETAPE DE LA CONSULTATION (EN MINUTES). 282

TABLEAU 5.4. PART DES CARDIOLOGUES INTERROGES DECLARANT AVOIR UNE TRAME DE COMPTE-RENDU. 297

TABLEAU .5.5. ÉVOLUTION DANS LE TEMPS DES FREQUENCES DES DIFFERENTS TYPES DE VALVULOPATHIES D'APRES PLUSIEURS ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES. 299

TABLEAU 5.6. LES CARDIOLOGUES ET LA PRESCRIPTION DE MEDIATOR® 324

TABLEAU 5.7. LES CAUSES QUE LES CARDIOLOGUES DECLARENT EVOQUER DEVANT UN CAS D'INSUFFISANCE MITRALE DE TYPE RESTRICTIF AVANT 2009/2010. 332

TABLEAU 6.8.COMPARAISON DES DESCRIPTIONS DE PATHOLOGIES ET DES CONCLUSIONS D'EXPERTISES DE MADAME A ET MADAME B A L'ONIAM ET DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE JUDICIAIRE. 421

Bibliographie

Littérature primaire

A

L ABENHAIM, Y MORIDE, F BRENOT, S RICH, J BENICHOU, X KURZ, T HIGENBOTTAM, C OAKLEY, E WOUTERS, M AUBIER, G SIMONNEAU et B BEGAUD, « Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group », *The New England journal of medicine*, 1996, vol. 335, n° 9, p. 609-616.

Lucien ABENHAIM, « The international primary pulmonary hypertension study (IPPHS) », *Chest*, 1994, vol. 105, n° 2, p. 37S-41S.

J. ACAR, P. L. MICHEL, R. DORENT, P. LUXEREAU, A. VAHANIAN, B. CORMIER et P. VERON, « Evolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de 20 ans », *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, vol. 85, n° 4, p. 411-415.

Jean ACAR, « Benfluorex-induced cardiac valve injury », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 11, p. 1243-1244; author reply 1245-1246.

Jean ACAR, *1300 décès par insuffisance valvulaire attribuable au Benfluorex : cette estimation est-elle crédible ?*, http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/1300-deces-benfluorex.pdf, consulté le 25 mars 2012.

Jean ACAR, *Benfluorex, valvulopathies et décès : un autre regard*, http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/benfluorex-pr-acar.pdf, consulté le 25 mars 2012.

C. ADAMS et A. COHEN, « Atteintes valvulaires des anorexigènes », *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, vol. 92, p. 1213-1219.

B

O. BASS et H. P. GURTNER, « [Evolution of primary vascular pulmonary hypertension following ingestion of aminorex fumarate (Menocil). Preliminary communication] », *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1973, vol. 103, n° 50, p. 1794.

L. BEREGI, Pierre HUGON, Jean-Claude LE DOUAREC, M LAUBIE et Jacques DUHAULT, « Structure-activity relationships in CF3-substituted phenethylamines », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. 21-61.

Laszlo BEREGI, Pierre HUGON et Jean-Claude LE DOUAREC, « Brevet spécial de médicament. PV n°112.833 N°6.564 “Médicaments à base de nouveaux dérivés du phényl-amino propane” ».

Monique A. BERRY (dir.), *Traité de droit pharmaceutique*, Paris, Expansion scientifique française, 1975.

John BIEL, « Structure-activity relationships of amphetamine and derivatives », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970.

Jean-Pierre BOURDARIAS, Jean Philippe LESBRE et Christian REY, *Echocardiographie bidimensionnelle*, Rueil-Malmaison, Laboratoires Sandoz, 1982.

K. BOUTET, I. FRACHON, Y. JOBIC, C. GUT-GOBERT, C. LEROYER, D. CARLHANT-KOWALSKI, O. SITBON, G. SIMONNEAU et M. HUMBERT, « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *European Respiratory Journal*, 2009, vol. 33, n° 3, p. 684-688.

G.A. BRAY, P LEY, John YUDKIN, Johanna DWYER, J. F. MUNRO, W.J.H BUTTERFIELD, J.T SILVERSTONE, J.S. GARROW et F QUAADE, « 23. Treatment of Obesity: Round Table Discussion », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 353-366.

F. BRENOT, P. HERVE, P. PETITPRETZ, F. PARENT, P. DUROUX et G. SIMONNEAU, « Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. », *British heart journal*, 1993, vol. 70, n° 6, p. 537–541.

B. BUYUKOGLU, N. LAMISSE, F. BOCCARA, B. BENHALIMA, C. ALBO et A. COHEN, « L'échocardiographie des années 90 : l'apport de l'informatique », *STV. Sang thrombose vaisseaux*, vol. 11, n° 5, p. 318-324.

Edward BYRNE-QUINN et Robert F. GROVER, « Aminorex (Menocil) and amphetamine: acute and chronic effects on pulmonary and systemic haemodynamics in the calf », *Thorax*, 1972, vol. 27, n° 1, p. 127-131.

C

L. B. CANNISTRA, S. M. DAVIS et A. G. BAUMAN, « Valvular heart disease associated with dexfenfluramine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 636.

Joseph Philippe Emmanuel CASTAIGNE et Francis RATHERY, *Le diabète, la goutte, l'obésité : méthodes générales de diagnostic et de thérapeutique : avec un formulaire des principaux médicaments et des principales prescriptions*, Paris, A. Poinat, 1912.

Jean CHARPENTIER, *Dossier pharmacologique du benfluorex*, 1969.

Ariel COHEN et Nadia BELMATOUG, *Cœur et médecine interne*, Paris, De Boeck, 2002.

Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012.

Régis COMBES, « Psychologie de l'obèse », *La Médecine Praticienne*, 1976, n° 629, p. 27-30.

Heidi M. CONNOLLY, Jack L. CRARY, Michael D. MCGOON, Donald D. HENSRUD, Brooks S. EDWARDS, William D. EDWARDS et Hartzell V. SCHAFF, « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 581–588.

CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS, *Atlas de la démographie médicale en France : situation au 1er janvier 2011.*

Bertrand CORMIER, Emmanuel LANSAC, Jean-François OBADIA et Christophe TRIBOUILLOY, *Cardiopathies valvulaires de l'adulte*, Paris, Lavoisier Médecine Sciences, 2014.

Erminio COSTA et Silvio GARATTINI, *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970.

D

T. R. DAWBER, G. F. MEADORS et F. E. MOORE, « Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study », *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 1951, vol. 41, n° 3, p. 279-281.

Thomas R. DAWBER, Felix E. MOORE et George V. MANN, « II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study », *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 1957, vol. 47, 4 Pt 2, p. 4-24.

B. DE ROUGE, « Les facteurs de risque en pratique. Quand et comment les rechercher ? », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 19-20.

P. DEHANT, « Chapitre 17. Insuffisance mitrales », *in* Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012, p. 233-259.

Nicolas DELTOUR, Maylis COSTE et Isabelle TUPINON-MATHIEU, « Re: Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 6, p. 584-585; author reply 586-588.

Nicolas DELTOUR, Maylis COSTE et Isabelle TUPINON-MATHIEU, « Letter to the Editor », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 6, p. 584–585.

Mark W. DEWHIRST, John ABRAHAM et Benjamin VIGLIANTI, « Chapter Six - Evolution of Thermal Dosimetry for Application of Hyperthermia to Treat Cancer », *in* Ephraim M. SPARROW, John ABRAHAM et John GORMAN (dir.), *Advances in Heat Transfer*, Elsevier, 2015, vol.47, p. 397-421.

Jean DI MATTEO et André VACHERON, *Cardiologie*, Paris, Expansion scientifique française, 1987.

J. G. DOUGLAS, J. F. MUNRO, A. H. KITCHIN, A. L. MUIR et A. T. PROUDFOOT, « Pulmonary hypertension and fenfluramine », *British medical journal (Clinical research ed.)*, 1981, vol. 283, n° 6296, p. 881-883.

Steven DROOGMANS (dir.), *Drug-induced valvular heart disease*, New York, Nova Science Publishers, 2011.

J DUHAULT et C MALEN, « Effect of a fenfluramine derivative (S 992) on lipid and glucose metabolism », *in* Erminio COSTA et Silvio GARATTINI (dir.), *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, New York, Raven Press, 1970, p. 619-626.

E

I EDLER et C H HERTZ, « The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954 », *Clinical physiology and functional imaging*, 2004, vol. 24, n° 3, p. 118-136.

Inge EDLER et Kjell LINDSTRÖM, « The history of echocardiography », *Ultrasound in medicine & biology*, 2004, vol. 30, n° 12, p. 1565-1644.

Pierre-Vladimir ENNEZAT, Christophe TRIBOUILLOY, Sylvestre MARECHAUX, Marie-Christine MALERGUE et Jean-Pierre GUEFFET, « Les valvulopathies médicamenteuses : Une cause d'essoufflement d'origine cardiovasculaire passée inaperçue durant trente-trois ans », *Cardiologie cardinale*, 2014, vol. 8, n° 67, p. 219-232.

F

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, 2d ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1976.

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, 3d ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1981.

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, 4d ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1986.

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiography*, 5d ed., Philadephia, Lea & Febiger, 1994.

Harvey FEIGENBAUM, *Echocardiographie*, trad. fr. Philippe GROSS et trad. fr. Jean-Marc RETBI, 3e éd., Paris, Vigot, 1981.

Harvey FEIGENBAUM, William F. ARMSTRONG et Thomas RYAN, *Feigenbaum's echocardiography*, Philadelphia, 2005.

H. FIRTH, S. A. LEWIS, O. O. OGUNREMI et I. OSWALD, « The effect of acute administration of (meta trifluoro methyl-phenyl)-1-(benzoyl oxy) ethyl amino-2-propane (780 SE) and fenfluramine on human sleep », *British Journal of Pharmacology*, 1970, vol. 39, n° 2, p. 462-463.

Agnès FOURNIER et Mahmoud ZUREIK, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21, n° 4, p. 343–351.

Irène FRACHON, Yves ETIENNE, Yannick JOBIC, Grégoire Le GAL, Marc HUMBERT et Christophe LEROYER, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study », *PLOS ONE*, 2010, vol. 5, n° 4, p. e10128.

G

M. GLIKMANAS, « Étude multicentre de Médiator en ambulatoire. Méthodologie. », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 47-52.

M. GLIKMANAS, J.P. ESTIVALS, M. C. GIRAUDET et B. DE ROUGE, « Action de Mediator sur les facteurs de risque athérogène. Étude en ambulatoire. À propos de 555 dossiers », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 37-46.

Harry GOLD, « Clinical Importance and Uses », *Industrial & Engineering Chemistry*, 1945, vol. 37, n° 2, p. 117-119.

Charles C. GROSSMAN, *Diagnostic ultrasound: proceedings of the first international conference, University of Pittsburgh, 1965*, New-York, Plenum press, 1966.

GROUPE BOZ, « Impact de l'affaire Médiator en pratique quotidienne. Résultats auprès de 676 praticiens. »

L. GUIZE, « Les facteurs de risque cardiovasculaire », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 7-18.

H

A J HADLER, « Studies of aminorex, a new anorexigenic agent », *The Journal of clinical pharmacology and the journal of new drugs*, 1967, vol. 7, n° 5, p. 296-302.

Catherine HILL, « Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®) », *La Presse Médicale*, 2011, vol. 40, n° 5, p. 462-469.

I

B IUNG, « A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease », *European Heart Journal*, 2003, vol. 24, n° 13, p. 1231-1243.

J

Jacques JAILLARD, « Les surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Un problème thérapeutique », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 21-22.

J. JESPERSEN et A. BONACCORSI, « Anti-amphetamine activity of fenfluramine and S 992 in the isolated tail artery of the rat », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1969, vol. 21, n° 11, p. 776-777.

S. JESPERSEN et A. BONACCORSI, « Effect of fenfluramine on the d-amphetamine toxicity in mice », *European Journal of Pharmacology*, 1969, vol. 8, n° 3, p. 364-368.

Yannick JOBIC, Michel ANDREJAK, Florent LE VEN et Christophe TRIBOUILLOY, « Chapitre 25.Valvulopathies médicamenteuses », *in* Bertrand CORMIER, Emmanuel LANSAC, Jean-François OBADIA et Christophe TRIBOUILLOY (dir.), *Cardiopathies valvulaires de l'adulte*, Paris, Lavoisier Médecine Sciences, 2014, p. 297-305.

A. JORI et D. BERNARDI, « Effect of amphetamine and amphetamine-like drugs on homovanillic acid concentration in the brain », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1969, vol. 21, n° 10, p. 694-697.

K

W.B. KANNEL et T GORDON, « 3. Obesity and Cardiovascular Disease. The Framingham Study », *in* William L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 24-51.

L

LABORATOIRES SERVIER, *Histoire des Laboratoires Servier en image*, 2014.

LABORATOIRES SERVIER, *Quelques données sur l'effort de recherche des Laboratoires Servier*, Orléans, Laboratoires Servier, 1971.

LABORATOIRES SERVIER, *Les Laboratoires Servier et leur village*, Gidy, Laboratoires Servier, 1985.

LABORATOIRES SERVIER, *L'organisation de recherche des Laboratoires Servier*, Orléans, Laboratoires Servier, 1969.

LABORATOIRES SERVIER, « Mediator les faits », 2011.

Jean LANFRANCHI et Marc MAILLET, *Cardiologie : bases biologiques et explorations fonctionnelles*, Paris, Doin, 1975.

Michelle LE BARZIC, « Chapitre 8. Les déterminants psychologiques de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 59-67.

Jean-Claude LE DOUAREC, « La prise de nourriture : Etude physiologique, action pharmacologique des médicaments » Thèse de pharmacie, Université de Paris, Paris, 1963.

Les valvulopathies au benfluorex, https://www.realites-cardiologiques.com/2014/10/23/les-valvulopathies-au-benfluorex%E2%80%89-histoire-dun-glissement-etiologique-et-semiologique/, consulté le 7 octobre 2018.

Les valvulopathies médicamenteuses. Cardiologie francophone., http://www.cardiologie-francophone.com/valvulopathies-medicamenteuses.html, consulté le 7 octobre 2018.

Heinz LÜLLMANN et Klaus-Ulrich SEILER, « Epidemic of Pulmonary Hypertension », *The Lancet*, 1971, vol. 298, n° 7732, p. 1041.

M

Syed S. MAHMOOD, Daniel LEVY, Ramachandran S. VASAN et Thomas J. WANG, « The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective », *Lancet*, 2014, vol. 383, n° 9921, p. 999-1008.

Joane MATTA, Marie ZINS, Anne-Laure FERAL-PIERSSENS, Claire CARETTE, Anna OZGULER, Marcel GOLDBERG et Sébastien CZERNICHOW, « Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2006, n° 35-36, p. 640-646.

N

Philippe NICOT, Irène FRACHON et Catherine HILL, « À propos de l'expertise des dossiers benfluorex (Mediator® et génériques) », *La Presse Médicale*, 2013, vol. 42, p. 411-418.

P. NOIZE, M. SAUER, P. BRUNEVAL, M. MOREAU, A. PATHAK, H. BAGHERI et J.-L. MONTASTRUC, « Valvular heart disease in a patient taking benfluorex », *Fundamental & clinical pharmacology*, 2006, vol. 20, n° 6, p. 577-578.

O

Jean-Michel OPPERT, « Chapitre 6. Sédentarité, inactivité physique et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 46-51.

P

« Présentation de Médiator à la presse médicale », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 53-54.

Problèmes de l'obésité, Orléans, Laboratoires Servier, 1964.

Q

F QUAADE, « 22. Untraditional Treatment of Obesity », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 338-352.

R

Josefa RAFEL RIBERA, Roser CASAÑAS MUÑOZ, Nuria ANGUERA FERRANDO, Nuria BATALLA SAHÚN, Alberto CASTRO CELS et Ramon PUJADAS CAPMANY, « Valvular heart disease associated with benfluorex », *Revista Espanola De Cardiologia*, 2003, vol. 56, n° 2, p. 215-216.

R RICHARD et M DE CASSERES, « 6. The Problem of Obesity in Developing Countries: Its prevalence and Morbidity », *in* W.L. BURLAND, Pamela SAMUEL et John YUDKIN (dir.), *Obesity symposium: Proceedings of a Servier Research Institute symposium held in December 1973*, New York, Churchill Livingstone, 1974, p. 74-84.

Roger RULLIERE, *Abrégé de cardiologie*, Paris, Masson et Cie, 1971.

S

E SARANO, « L'insuffisance mitrale », *in* Jean ACAR (dir.), *Cardiopathies valvulaire acquises*, Paris, Flammarion Medecine-Sciences, 1985, p. p.307.

SFC, *Modalités de surveillance échographique des patients ayant été traités par benfluorex et annonce de l'ouverture d'une étude de suivi* https://www.sfcardio.fr/modalites-de-surveillance-echographique-des-patients-ayant-ete-traites-par-benfluorex-et-annonce-fe-louverture-dune-etude-de-suivi-mise-en-place-avec-le-concours-scientifique-de-la-sfc, consulté le 7 octobre 2018.

Yves SCHUTZ, « Chapitre 9. Dépense énergétique et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 68-74.

Chantal SIMON, « Chapitre 7. Alimentation, gain de poids et obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 52-58.

« Spécial Médiator », *La Médecine Praticienne*, 1976, Numéro Spécial Mediator, 643 bis, p. 2.

A. STARR et M. L. EDWARDS, « Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis », *Annals of surgery*, 1961, vol. 154, n° 4, p. 726.

Study of the Effect of the Benfluorex, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008552, consulté le 15 octobre 2017.

W. STÜHLINGER, G. RABERGER et O. KRAUPP, « [Effect of Aminorex (Menocil) on pulmonary hemodynamics] », *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Fur Pharmakologie*, 1969, vol. 264, n° 3, p. 314-315.

« Sur la sellette », *Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique*, 1977.

T

Jean TREMOLIERES, « Traitement clinique de l'obèse », *La Presse Médicale*, 1964, vol. 72, n° 7, p. 401-402.

C. TRIBOUILLOY, G. DE GEVIGNEY, C. ACAR, J. F. CHASSIGNOLLE, B. CORMIER, G. HABIB, G. HANANIA, B. IUNG, A. LEGUERRIER, M. MARCHAND et OTHERS, « Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Indications opératoires et interventionnelles », *Arch Mal Coeur*, 2005, vol. 98, p. 5–61.

Christophe TRIBOUILLOY et Dorothée MALAQUIN, « Chapitre 15. Insuffisance aortique. », *in* Ariel COHEN, Pascal GUERET, Eric ABERGEL et Raymond ROUDAUT (dir.), *Manuel d'échocardiographie clinique*, Paris, Médecine Sciences Publications, 2012, p. 206-221.

Christophe TRIBOUILLOY et Dan RUSINARU, « Chapitre 13. Échocardiographie des valves. », *in* Olivier VIGNAUX (dir.), *Imagerie du coeur et des artères coronaires*, Paris, Flammarion médecine-sciences, 2008, p. 357-382.

W

Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN, Jean-Paul FAGOT, Anke NEUMANN, Dominique SIMON, Philippe RICORDEAU, Jean-Louis MONTASTRUC et Hubert ALLEMAND, « Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus », *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2010, vol. 19, n° 12, p. 1256-1262.

Littérature secondaire

Articles et ouvrages de sciences sociales

A

John ABRAHAM, « Transnational industrial power, the medical profession and the regulatory State: adverse drug reactions and the crisis over the safety of Halcion in the Netherlands and the UK », *Social Science & Medicine*, 2002, vol. 55, n° 9, p. 1671-1690.

John ABRAHAM, « Regulating the cancer-inducing potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Some lessons from the 1970s and 1980s », *Social Science & Medicine*, 1998, vol. 46, n° 1, p. 39-51.

John ABRAHAM, *Science, politics and the pharmaceutical industry: controversy and bias in drug regulation*, Londres, UCL Press, 1995.

Philippe ADAM et Claudine HERZLICH, *Sociologie de la maladie et de la médecine*, Paris, Armand Colin, 2008.

Madeleine AKRICH, « Le médicament comme objet technique », *Revue internationale de Psychopathologie*, 1995, n° 21, p. 135-158.

Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Les échanges entre patients sur l'Internet », *La Presse Médicale*, 2009, vol. 38, n° 10, p. 1484-1490.

Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Problématiser la question des usages », *Sciences Sociales et Santé*, 2004, vol. 22, n° 1, p. 5-20.

Madeleine AKRICH et Cécile MEADEL, « Prendre ses médicaments/prendre la parole : les usages des médicaments par les patients dans les listes de discussion électroniques », *Sciences Sociales et Santé*, 2002, vol. 20, n° 1, p. 89-116.

Madeleine AKRICH, Cécile MEADEL, Vololona RABEHARISOA, Dominique DONNET-KAMEL et Jacqueline DELBECQ, *Se mobiliser pour la santé: des associations témoignent*, Paris, Les Mines ParisTech, 2009.

Robert Alan ARONOWITZ, *Les maladies ont-elles un sens ?*, trad. fr. Françoise BOUILLOT, Paris, Synthélabo, 1999.

Sandra AUBE et Christine THOËR, « La construction des savoirs relatifs aux médicaments sur Internet : étude exploratoire d'un forum sur les produits amaigrissants utilisés sans supervision médicale », *in* Lise RENAUD (dir.), *Les médias et la santé : de l'émergence à l'appropriation des normes sociales*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2010, p. 239-266.

B

Mireille BACACHE-GIBEILI, Anne LAUDE et Didier TABUTEAU, *La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades 10 ans après*, Bruxelles, Bruylant, 2013.

Janine BARBOT, « Association de malades », *in* Claude GILBERT, Jean-Noël JOUZEL et Pascal MARICHALAR (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise*, Presses de Sciences Po, 2015, p. 49-57.

Janine BARBOT, *Les malades en mouvements : la médecine et la science à l'épreuve du sida*, Paris, Balland, 2002.

Janine BARBOT et Isabelle CAILBAULT, « Figures de victimes et réparation des violences faites aux corps », *Politix*, 2010, n° 90, p. 91-113.

Janine BARBOT et Nicolas DODIER, « Face à l'extension des indemnisations non judiciaires. Le cas des victimes d'un drame de santé publique », *Droit et société*, 2015, n° 89, p. 89-103.

Janine BARBOT et Nicolas DODIER, « Violence et démocratie au sein d'un collectif de victimes. Les rigueurs de l'entraide », *Genèses*, 2010, n° 81, p. 84-103.

Janine BARBOT et Emmanuelle FILLION, « La « médecine défensive » : critique d'un concept à succès », *Sciences sociales et santé*, 2006, vol. 24, n° 2, p. 5-33.

Janine BARBOT, Myriam WINANCE et Isabelle PARIZOT, « Imputer, reprocher, demander réparation. Une sociologie de la plainte en matière médicale », *Sciences sociales et santé*, 2015, vol. 33, n° 2, p. 77-105.

Renaud de BEAUREPAIRE et Claude SERVAN-SCHREIBER, *Vérités et mensonges sur le baclofène : la guérison de l'alcoolisme. Entretiens avec Claude Servan-Schreiber*, Paris, Le livre de poche, 2014.

Ulrich BECK, *La société du risque : sur la voie d'une autre modernité*, trad. fr. Laure BERNARDI, Paris, Flammarion, 2008.

Yann BERARD, Renaud CRESPIN et Jean-Yves TREPOS, *Aux frontières de l'expertise : dialogues entre savoirs et pouvoirs*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2010.

Luc BERLIVET, « Déchiffrer la maladie », *in* Jean-Pierre DOZON et Didier FASSIN (dir.), *Critique de la santé publique: une approche anthropologique*, Paris, Éditions Balland, 2001, p. 75-102.

Gilles BOËTSCH, « Le corps gros entre normes biomédicales et représentations culturelles », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 37-44.

Christian BONAH, « Pharmaceutical Industries », *in The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society*, Oxford, Wiley-Blackwell, 2014, p. 1796-1804.

Christian BONAH, « Professional, industrial, and juridical regulation of drugs : the 1953 Stalinon case and pharmaceutical reform in postwar France », *in* Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013, p. 245-269.

Christian BONAH, « Pourquoi l'industrie automobile n'a pas inventé la bioéthique ? Innovation, sécurité et régulation étatique dans le domaine pharmaceutique au xxe siècle », *L'Atelier du Centre de recherches historiques. Revue électronique du CRH*, 2008, n° 02.

Christian BONAH, « L'affaire du Stalinon : et ses conséquences réglementaires, 1954-1959 "Sécurité sanitaire" et innovation thérapeutique en France il y a 50 ans. », *La Revue du praticien*, 2007, vol. 57, n° 13, p. 1501-1505.

Christian BONAH, *Instruire, guérir, servir : formation, recherche et pratique médicales en France et en Allemagne pendant la deuxième moitié du XIXe siècle*, Strasbourg, France, Presses Universitaires de Strasbourg, 2000.

Christian BONAH et Nils KESSEL, « La médecine, l'opinion publique et le scandale », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 340-350.

Christian BONAH, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN et Jonathan SIMON (dir.), *Harmonizing drugs: standards in 20th-century pharmaceutical history*, Paris, Ed. Glyphe, 2009.

Christian BONAH et Anne RASMUSSEN, *Histoire et médicament aux XIXe et XXe siècles*, Paris, Éditions Glyphe, 2005.

Olivier BORRAZ, *Les politiques du risque*, Paris, Presses de Sciences Po, 2008.

Soraya BOUDIA, « Risque et société du risque », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 518-525.

Soraya BOUDIA et Emmanuel HENRY, *La mondialisation des risques : une histoire politique et transnationale des risques sanitaires et environnementaux*, Rennes, Presses Universitaires de Rennes, 2015.

Dominique BOURG, Pierre-Benoît JOLY et Alain KAUFMANN (dir.), *Du risque à la menace : penser la catastrophe : colloque de Cerisy*, Paris, PUF, 2013.

Jean-Christophe BRISARD et Antoine BEGUIN, *Effets secondaires : le scandale français*, Paris, First Editions, 2016.

John BURNETT, « The origins of the electrocardiograph as a clinical instrument. », *in* William F. BYNUM, Christopher LAWRENCE et Vivian NUTTON (dir.), *The emergence of modern cardiology*, Londres, Wellcome Institute for the History of Medicine, 1985, p. 53-76.

Claudine BURTON-JEANGROS, Christian GROSSE et Valérie NOVEMBER, *Face au risque*, Chêne-Bourg, Georg, 2007.

William F. BYNUM, Christopher LAWRENCE et Vivian NUTTON, *The emergence of modern cardiology*, Londres, Wellcome Institute for the History of Medicine, 1985.

C

Marcel CALVEZ, « La construction culturelle des risques de santé », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 513-519.

Daniel P. CARPENTER, *Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*, Princeton, Princeton University Press, 2010.

Daniel P. CARPENTER et David A. MOSS (dir.), *Preventing regulatory capture: special interest influence and how to limit it*, Cambridge, Cambridge University Press, 2014.

Danièle CARRICABURU et Marie MENORET, *Sociologie de la santé : institutions, professions et maladies*, Paris, Colin, 2004.

Maurice CASSIER, « Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004 », *Entreprises et histoire*, 2009, n° 36, p. 29-47.

Francis CHATEAURAYNAUD, « Les lanceurs d'alerte dans l'espace politique. Réflexions sur la trajectoire d'une cause collective ».

Francis CHATEAURAYNAUD et Didier TORNY, *Les sombres précurseurs : une sociologie pragmatique de l'alerte et du risque*, Paris, Presses de l'EHESS, 2010.

Francis CHATEAURAYNAUD et Didier TORNY, « Mobiliser autour d'un risque. Des lanceurs aux porteurs d'alerte », 2004, p. 329-339.

Sophie CHAUVEAU, *L'affaire du sang contaminé, 1983-2003*, Paris, Belles lettres, 2011.

Sophie CHAUVEAU, « La demande de sécurité : l'épreuve des crises sanitaires depuis les années 1980 », *L'Atelier du Centre de recherches historiques. Revue électronique du CRH*, 2008, n° 02.

Sophie CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique : la pharmacie française entre l'État et la société au XXe siècle*, Paris, Institut Synthélabo, 1999.

Johanne COLLIN et Pierre-Marie DAVID, *Vers une pharmaceuticalisation de la société ? Le médicament comme objet social.*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2016.

Johanne COLLIN, Marcelo OTERO et Laurence MONNAIS-ROUSSELOT (dir.), *Le médicament au cœur de la socialité contemporaine : regards croisés sur un objet complexe*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2006.

Harry M COLLINS, *Are we all scientific experts now?*, Cambridge, Polity, 2014.

Jean-Pierre CORBEAU, « Les corps gras font sens ! », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 27-35.

Julia CSERGO, *Quand l'obésité des gourmands devient une maladie de civilisation. Le discours médical 1850-1930*, Autrement, 2011.

Arthur A. DAEMMRICH, *Pharmacopolitics: Drug Regulation in the United States and Germany*, Chapel Hill, The University of North Carolina Press, 2004.

Arthur A. DAEMMRICH, « La tragédie de la Thalidomide : affaires judiciaires et réponses législatives, 1959-1971 », *in* Christian BONAH, Étienne LEPICARD et Volker ROELCKE (dir.), *La médecine expérimentale au tribunal : implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle européen*, Paris, Éditions des Archives Contemporaines, 2003, p. 291-318.

Sébastien DALGALARRONDO, « Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse ? », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 171-191.

Sébastien DALGALARRONDO, *Sida : la course aux molécules*, Paris, Editions de l'EHESS, 2004.

Pierre-Marie DAVID, « Cholestérol, Statines et prévention. Apogée et chute de médicaments miracles », *in* Johanne COLLIN et Pierre-Marie DAVID (dir.), *Vers une pharmaceuticalisation de la société ? Le médicament comme objet social.*, Québec, Presses de l'Université du Québec, 2016, p. 173-191.

Jacques DECOURT et Michel PERIN, *L'obésité*, Paris, PUF, 1982.

D

Nicolas DODIER, *L'expertise médicale : essai de sociologie sur l'exercice du jugement*, Paris, Éditions du Seuil, 1993.

Mary DOUGLAS, *Risk acceptability according to the social sciences*, New York, Russell Sage Foundation, 1985.

Mary DOUGLAS et Aaron WILDAVSKY, *Risk and culture: an essay on the selection of technological and environmental dangers*, Berkeley, University of California Press, 2010.

Laurence DUMOULIN, *L'expert dans la justice : de la genèse d'une figure à ses usages*, Paris, Economica, 2007.

Laurence DUMOULIN, « L'expertise judiciaire dans la construction du jugement : de la ressource à la contrainte », *Droit et société*, 2000, n° 44-45, p. 199-223.

Laurence DUMOULIN, Stéphane LA BRANCHE, Cécile ROBERT et Philippe WARIN (dir.), *Le recours aux experts, raisons et usages politiques*, Grenoble, Presses Universitaires de Grenoble, 2005.

E

« Épidémiologie », *in Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement*, Paris, Presses de Sciences Po, 2015, p. 119-124.

Steven EPSTEIN, *La grande révolte des malades*, Paris, Les empêcheurs de penser en rond, 2001.

François EWALD, *Le problème français des accidents thérapeutiques. Enjeux et solutions : rapport à Bernard Kouchner, ministère de la Santé et de l'action humanitaire*, Paris, La Documentation française, 1992.

F

Sylvie FAINZANG, *Médicaments et société : le patient, le médecin et l'ordonnance*, Paris, PUF, 2017.

Sylvie FAINZANG, *La relation médecins-malades : information et mensonge*, Paris, PUF, 2015.

Sylvie FAINZANG, *L'automédication ou les mirages de l'autonomie*, Paris, PUF, 2012.

Sylvie FAINZANG, « Les réticences vis-à-vis des médicaments », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 193-209.

Sylvie FAINZANG, « Les médicaments dans l'espace privé : Gestion individuelle ou collective », *Anthropologie et Sociétés*, 2003, vol. 27, n° 2, p. 139-154.

Emmanuelle FILLION, *À l'épreuve du sang contaminé : pour une sociologie des affaires médicales*, Paris, Éditions de l'EHESS, 2009.

Emmanuelle FILLION et Didier TORNY, « De la réparation individuelle à l'élaboration d'une cause collective », *Revue française de science politique*, 2015, vol. 65, n° 4, p. 583-607.

Emmanuelle FILLION et Didier TORNY, « Des malades rendus visibles par le droit ? L'expérience judiciaire individuelle et collective des victimes du Distilbène », *in* Anastasia MEIDANI, Emilie LEGRAND et Béatrice JACQUES (dir.), *La santé : du public à l'intime*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2015, p. 19-36.

Ludwik FLECK, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, trad. fr. Nathalie JAS, Paris, Flammarion, 2008.

Ludwik FLECK, « To Look, to See, to Know (1947) », *in* Robert COHEN et Thomas SCHNELLE (dir.), *Cognition and Fact. Materials on Ludwik Fleck*, Reidel Publishing Compagny, 1990, vol.87, p. 129-151.

Pierre FOURNIER, Cédric LOMBA et Séverin MULLER (dir.), *Les travailleurs du médicament : l'industrie pharmaceutique sous observation*, Toulouse, Erès, 2014.

François FOURRIER, « Evidence-Based Medicine », *in* Dominique LECOURT (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p.

G

Jonathan GABE (dir.), *Medicine, health, and risk: sociological approaches*, Oxford, Cambridge, Blackwell, 1995.

Jean-Paul GAUDILLIERE, « Une manière industrielle de voir », *in* Christophe Auteur BONNEUIL et Dominique PESTRE (dir.), *Histoire des sciences et des savoirs : Le siècle des technosciences (depuis 1914)*, Paris, Éditions du Seuil, 2015, vol. 3/3, p. 83-105.

Jean-Paul GAUDILLIÈRE, « From Propaganda to scientific marketing: Schering, cortisone, and the construction of drug markets », *History and Technology*, 2013, vol. 29, n° 2, p. 188-209.

Jean-Paul GAUDILLIERE, *La médecine et les sciences XIXe-XXe siècles*, Paris, La Découverte, 2006.

Jean-Paul GAUDILLIERE, *Inventer la biomédecine: la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, 1945-1965*, Paris, La Découverte, 2002.

Jean-Paul GAUDILLIERE et Christian BONAH, « Faute, accident ou risque iatrogène ? », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 123-151.

Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013.

Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Ulrike THOMS, *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*, Routledge, 2015.

Jean-Paul GAUDILLIERE et Alexis ZIMMER, « Essais cliniques et "médecine des preuves" », *in* Christian BONAH, Claudie HAXAIRE, Jean-Marc MOUILLIE, Anne-Laurence PENCHAUD et Laurent VISIER (dir.), *Médecine, santé et sciences humaines. Manuel du Collège des enseignants de SHS en médecine et santé.*, Paris, Les Belles Lettres, 2011, p. 577.

Alain GELOËN, « Le corps gras », *in* David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH (dir.), *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013, p. 19-26.

Lucie GERBER, « Le laboratoire des esprits animaux : expérimentation animale, production de savoirs et innovation thérapeutique dans les domaines de la dépression et de la maladie d'Alzheimer (1950-2010) » Thèse de doctorat, EHESS, Paris, 2016.

Claude GILBERT et PROGRAMME RISQUES COLLECTIFS ET SITUATIONS DE CRISE (dir.), *Risques collectifs et situations de crise: apports de la recherche en sciences humaines et sociales*, Paris, L'Harmattan, 2016.

Sander L. GILMAN, *Obesity: the biography*, Oxford University Press., New York, 2010.

Sander L. GILMAN, *Fat: a cultural history of obesity*, Cambridge, 2008.

Élodie GIROUX, « Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham », *Revue d'histoire des sciences*, 2012, Tome 64, n° 2, p. 297-318.

Élodie GIROUX, « Épidémiologie des facteurs de risque : genèse d'une nouvelle approche de la maladie » Thèse de doctorat, Université Panthéon-Sorbonne, Paris, 2006.

Jeremy A. GREENE, *Prescribing by Numbers – Drugs and the Definition of Disease*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2007.

Jeremy A GREENE, Flurin CONDRAU et Elizabeth Siegel WATKINS (dir.), *Therapeutic revolutions: pharmaceuticals and social change in the Twentieth century*, Chicago, University of Chicago Press, 2017.

Jeremy A GREENE et Elizabeth Siegel WATKINS, *Prescribed: writing, filling, using, and abusing the prescription in modern America*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2012.

Jérôme GREFFION, « Faire passer la pilule : visiteurs médicaux et entreprises pharmaceutiques face aux médecins. Une relation socio-économique sous tensions privées et publiques (1905-2014) » Thèse de doctorat, EHESS, Paris, 2014.

Jérôme GREFFION, « Contrôler la promotion des médicaments auprès des médecins », *Savoir/Agir*, 2011, n° 16, p. 43-50.

H

Anne-Chantal HARDY-DUBERNET, *Travailler à guérir : sociologie du travail médical*, Rennes, Presses de l'EHESP, 2013.

Thomas L. HASKELL (dir.), *The Authority of experts: studies in history and theory*, Bloomington, Indiana University Press, 1984.

Boris HAURAY, « Conflit d'intérêts », *in* Emmanuel HENRY, Claude GILBERT, Jean-Noël JOUZEL et Pascal MARICHALAR (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise*, Presses de Sciences Po, 2015, p. 71-79.

Boris HAURAY, « Les laboratoires pharmaceutiques et la construction d'une régulation européenne des médicaments », *Revue française des affaires sociales*, 2007, n° 3-4, n° 3, p. 233-256.

Boris HAURAY, *L'Europe du médicament : politique, expertise, intérêts privés*, Paris, Presses de la Fondation nationale des sciences politiques, 2006.

Emmanuel HENRY, *Amiante: un scandale improbable : sociologie d'un problème public*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2007.

Emmanuel HENRY, Claude GILBERT et Jean-Noël JOUZEL (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement*, Paris, Presses de Sciences Po, 2015.

Claudine HERZLICH et Janine PIERRET, *Malades d'hier, malades d'aujourd'hui : de la mort collective au devoir de guérison*, Paris, Payot, 1991.

J

Sheila JASANOFF, *Science at the bar: law, science, and technology in America*, Cambridge, Harvard University Press, 1995.

Sheila JASANOFF, *Risk management and political culture: a comparative study of science in the policy context*, New York, Russell Sage Foundation, 1986.

Sheila JASANOFF et Olivier LECLERC, *Le droit et la science en action*, Paris, Dalloz, 2013.

Pierre-Benoît JOLY, « La fabrique de l'expertise scientifique : contribution des STS, Understanding how expert scientific knowledge is produced: the contribution of STS », *Hermès, La Revue*, 2013, n° 64, p. 22-28.

David JONES, Scott PODILSKY et Jeremy GREENE, « The Burden of Disease and the Changing Task of Medicine », *New England Journal of Medicine*, 2012, n° 366, p. 2333-2338.

K

Nils KESSEL, « Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft? Geschichte des Arzneimittelgebrauchs in Westdeutschland, 1950-1980 » Thèse de doctorat, Université de Fribourg-en-Brisgau, 2015.

Nils KESSEL, « 'Doriden von Ciba': sleeping pills, pharmaceutical marketing, and Thalidomide, 1955–1963 », *History and Technology*, 2013, vol. 29, n° 2, p. 153-168.

Nils KESSEL, « Arzneimittelschäden zwischen Regulierung und Skandal. Das Beispiel des Appetithemmers Phentermin (1971) », *in* Nicholas ESCHENBRUCH, Viola BALZ, Ulrike KLÖPPEL et Marion HULVERSCHEIDT (dir.), *Arzneistoffe im 20. Jahrhundert. Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan, Bielefeld*, Transcript., Bielefeld, 2009, p. 283-308.

Nils KESSEL, « Les risques médicamenteux entre effets secondaires et consommation pharmaceutiques. Modèles transnationaux et appropriations nationales, 1961-1985 », *in* Soraya BOUDIA et Emmanuel HENRY (dir.), *La mondialisation des risques. Une histoire politique et transnationale des risques sanitaires et environnementaux.*, Rennes, Presses Universitaires de Rennes, p. 123-136.

Nils KESSEL et Christian BONAH, « Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980 », *in* Jeremy A GREENE, Flurin CONDRAU et Elizabeth Siegel WATKINS (dir.), *Therapeutic revolutions: pharmaceuticals and social change in the twentieth century*, Chicago, University of Chicago Press, 2017, p. 97-125.

Anne LAUDE et Didier TABUTEAU, *Les droits des malades*, Paris, PUF, 2016.

Anne LAUDE et Didier TABUTEAU (dir.), *Information et produits de santé, quelles perspectives ?*, Paris, PUF, 2006.

David LE BRETON, Nadine POMAREDE, Georges VIGARELLO, Bernard ANDRIEU et Gilles BOETSCH, *Corps en formes*, Paris, CNRS éditions, 2013.

L

Solène LELLINGER, « Naissance et reconnaissance d'une pathologie nouvelle : le cas des valvulopathies médicamenteuses sous benfluorex (Mediator®). Enquête sur les pratiques des cardiologues français » Mémoire de Master 2 Épistémologie et Médiation Scientifique, Université de Strasbourg, 2012.

Ilana LÖWY, « Essais cliniques », *in* Dominique LECOURT (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p.

M

Dominique MARCHETTI, *Quand la santé devient médiatique : les logiques de production de l'information dans la presse*, Saint-Martin-d'Hères, PUG, 2010.

Harry MARKS, « Making the risk visible: The science, politics, and regulation of Adverse Drug Reactions », *in* Jean-Paul GAUDILLIÈRE et Volker HESS (dir.), *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, Houndmills Basingstoke, Palgrave MacMillan, 2013, p. 97-120.

Harry MARKS, « Confiance et méfiance dans le marché : les statistiques et la recherche clinique (1945-1960) », *Sciences sociales et santé*, 2000, vol. 18, n° 4, p. 9-27.

Harry MARKS, *La médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques : 1900-1990*, trad. fr. Françoise BOUILLOT, Le Plessis-Robinson, Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1999.

Joël MORET-BAILLY et Dominique THOUVENIN (dir.), *Les conflits d'intérêts à l'hôpital public : le débat*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2015.

Nathalie MONTEL, *Devenir expert*, Paris, Éditions Belin, 2008.

N

Gwenola Le NAOUR et Sandrine MUSSO, « 10. Malades, victimes ou coupables ? Les dilemmes des luttes contre le sida », *in* Sandrine LEFRANC et Lilian MATHIEU (dir.), *Mobilisations de victimes*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2015, p. 165-179.

Pascal NOUVEL, *Histoire des amphétamines*, Paris, PUF, 2008.

P

Patrick PERETTI-WATEL et Jean-Paul MOATTI, *Le principe de prévention : le culte de la santé et ses dérives*, Paris, Éditions du Seuil, 2009.

Philippe PONET, « 4. Devenir cause : les logiques pratiques de production du "nombre de". Le moment de l'expertise médicale des victimes de dommage corporel », *in* Sandrine LEFRANC et Lilian MATHIEU (dir.), *Mobilisations de victimes*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, 2015, p. 69-82.

Jean-Pierre POULAIN, *Sociologie de l'obésité*, Paris, PUF, 2009.

Jean-Pierre POULAIN, « La mesure complexe de l'obésité », *in Sociologie de l'obésité*, Paris, PUF, 2009, p. 173-194.

Jean-Pierre POULAIN, « Chapitre 3. Sociologie de l'obésité : facteurs sociaux et construction sociale de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 17-25.

Dominique PORRA, « Les mécanismes d'indemnisation des victimes de soins : État des lieux après plus de dix ans d'application de la loi du 4 mars 2002 » Thèse de doctorat. Spécialité Droit privé et Sciences criminelles, Université de Montpellier I, Montpellier, 2013.

R

Vololona RABEHARISOA et Michel CALLON, *Le pouvoir des malades : l'Association française contre les myopathies et la recherche*, Paris, Les Mines ParisTech, 1999.

Nicolas RASMUSSEN, *On Speed: The Many Lives of Amphetamine*, 1re éd., New York, NYU Press, 2008.

Quentin RAVELLI, *La stratégie de la bactérie : une enquête au cœur de l'industrie pharmaceutique*, Paris, Éditions du Seuil, 2015.

Marc A RODWIN et Martin HIRSCH, *Les conflits d'intérêts en médecine quel avenir pour la santé ? France, États-Unis, Japon*, Rennes, Presses de l'École des hautes études en santé publique, 2014.

Philippe ROQUEPLO, *Entre savoir et décision, l'expertise scientifique : une conférence-débat organisée par le groupe Sciences en question, Paris, INRA, 9 avril 1996*, Paris, Institut national de la recherche agronomique, 1997.

S

Thibaut DE SAINT POL, « L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent », *Insee Première*, 2007, n° 1123, p. 4.

Coline SALARIS, « Mobilisations en souffrance : (familles victimes du Distilbène et agriculteurs victimes des pesticides) : analyse comparative de la construction de deux problèmes de santé publique » Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, Bordeaux, 2015.

Thomas SCHLICH et Ulrich TRÖHLER, *The risks of medical innovation: risk perception and assessment in historical context*, Londres, Routledge, 2006.

Peter N. STEARNS, *Fat history: bodies and beauty in the modern West*, New York, New York University Press, 1997.

T

Didier TABUTEAU, *Les droits des malades et des usagers du système de santé, une législature plus tard : actes du Colloque chaire Santé/CISS*, Paris, Presses de Sciences Po, 2007.

Didier TABUTEAU, *La sécurité sanitaire*, Paris, Berger-Levrault, 1994.

Stefan TIMMERMANS et Marc BERG, *The Gold standard: the challenge of evidence-based medicine and standardization in health care*, Philadelphia, Pa, Temple University Press, 2003.

Camille TRAGOS, « Fen-Phen Litigation Against American Home Products Corporation: The Widespread Use of Fenfluramine (Pondimin) and Dexfenfluramine (Redux) for Weight Loss, The Health Problems Associated with Those Drugs, the Resulting Litigation Against American Home Prod »Harvard Law School, Harvard, 2000.

V

Carine VASSY, « Travailler à l'hôpital en Europe : Apport des comparaisons internationales à la sociologie des organisations », *Revue française de sociologie*, 1999, vol. 40, n° 2, p. 325-356.

Georges VIGARELLO, *Les métamorphoses du gras : histoire de l'obésité du Moyen Âge au XXe siècle*, Paris, Éditions du Seuil, 2013.

Georges VIGARELLO, *L'obésité et l'épreuve du Moi*, Autrement, 2011.

W

George WEISZ, « Naissance de la spécialisation médicale dans le monde germanophone. », *Actes de la recherche en sciences sociales*, 2005, n° 156-157, p. 37-51.

Myriam WINANCE, Janine BARBOT et Isabelle PARIZOT, « From loss to repair. A study of body narratives in patient claims for medical injury », *Sociology of Health & Illness*, 2017, vol. 40, n° 1, p. 53-66.

Z

Emmanuelle ZOLESIO, « La relation chirurgien-patient », *Sciences sociales et santé*, 2013, vol. 30, n° 4, p. 75-98.

Travaux académiques (hors sciences sociales)

Guillaume BRACKMAN, « Le Médiator : qu'en pensent les prescripteurs ? Enquête d'opinion auprès des médecins généralistes, cardiologues et endocrinologues de Midi-Pyrénées, suite à l'annonce de l'Afssaps faisant état de 500 décès imputables au Mediator (parue le 16 novembre 2010) : étude des opinions exprimées dans la presse et sur les forums de santé internet » Thèse

d'exercice - médecine, Université Paul Sabatier. Faculté des sciences médicales Rangueil, Toulouse, 2011.

Jennifer COBERT, « Impact de "l'affaire Mediator®" sur le patient et sa relation au médicament en médecine générale » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2013.

Jérémy COME, « Les médicaments retirés du marché depuis 2008, au cours du traitement du diabète de type 2 » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Clermont I, Clermont-Ferrand, 2012.

Fella DAOUDI, « Pharmacoviligance et médicaments sous surveillance renforcée. Les suites de l'affaire Mediator® et étude du ressenti des médecins de deux établissements de santé » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Paris, 2011.

Alix DEHESDIN, « Du Stalinon au Mediator : l'impact des crises sanitaires sur l'évolution de la législation pharmaceutique et des pratiques industrielles » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Paris, 2013.

Antoine DELAMARE, « Vers un système de pharmacovigilance plus efficace : les enseignements de l'affaire Médiator® » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2014.

Franca DONATELLA, « Analyse critique de l'itinéraire suivi par le médicament demain d'autres affaires Mediator® ? » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2014.

Caroline DUHAUTOY, « Mediator® : hypertension artérielle pulmonaire et impact sur la pharmacovigilance » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, Montpellier, 2013.

Lucile FABING, « Les amphétamines grandeur et décadence d'une classe » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2011.

David KOENIG, « Facteurs associés à une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex : Analyse des 2576 fiches cliniques et échographies adressées à l'AFSSAPS entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011 » Mémoire de Master 2 de Santé Publique Recherche - Option Épidémiologie, AFSSAPS, Paris, 2011.

Pauline LAPORTE-FAURET, « Organisation de la pharmacovigilance : conséquences de la directive européenne 2010/84/UE et de l'affaire française du benfluorex » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Bordeaux II, Bordeaux, 2013.

Marie-Christine MALERGUE, « La réflexion de l'expert dans la détermination de l'imputabilité : À propos de l'expérience à l'ONIAM Collège Benfluorex » Mémoire pour le diplôme universitaire Réparation juridique du dommage corporel,2017.

Pauline MICHEL, « Le rôle des journalistes de la presse écrite dans l'éclosion de l'histoire du Mediator® » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, 2012.

Flore MICHELET, « Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Médiator® (benfluorex) » Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Rennes, Rennes, 2010.

Nathan William MOON, « The amphetamine years: a study of the medical applications and extramedical consumption of psychostimulant drugs in the postwar united states, 1945-1980 »Georgia Institute of Technology, 2009.

Clément PERRAULT, « Vécu de "l'affaire Mediator®" par le médecin généraliste et conséquences sur sa pratique de prescription et sur sa relation au système de pharmacovigilance étude qualitative auprès de médecins généralistes picards » Thèse d'exercice - médecine, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2015.

Carlyne POLGE, « Médicaments détournés dans la prise en charge du surpoids de l'obésité : vers de nouveaux scandales ? » Thèse d'exercice - pharmacie, Aix-Marseille Université. Faculté de Pharmacie, Aix- Marseille, 2013.

Mathilde RYCKAERT, « Défiance envers le médicament : le rôle du pharmacien d'officine » Thèse d'exercice - pharmacie, Université Lille 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Lille, 2017.

Marine VADON, « Évolution de la réglementation pharmaceutique à travers les crises sanitaires médicamenteuses » Thèse d'exercice - pharmacie, Université d'Aix-Marseille II. Faculté de pharmacie, Aix- Marseille, 2014.

Catherine WILT, « Mediator® : un médicament au cœur de l'actualité » Thèse d'exercice - médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2012.

Ouvrages (hors sciences sociales)

A

Marcia ANGELL, *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*, New York, Random House Trade, 2005.

B

Jean BARDET, *Médiator : après le scandale, l'heure des vérités*, https://www.huffingtonpost.fr/jean-bardet/mediator-apres-le-scandale-lheure-des-verites_b_6354516.html, consulté le 22 octobre 2018.

Jean BARDET, *L'affaire Mediator un devoir de vérité*, Paris, Questions d'actu, 2014.

Arnaud BASDEVANT, « Chapitre 5. Origines des obésités », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 33-45.

Jörg BLECH, *Les inventeurs de maladies : manœuvres et manipulations de l'industrie pharmaceutique*, Paris, Actes Sud, 2008.

Alexandre BLONDEAU, *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments, tome 1*, Paris, Le Cherche midi, 1992.

Mikkel BORCH-JACOBSEN (dir.), *Big pharma : une industrie toute-puissante qui joue avec notre santé*, Paris, Les Arènes, 2013.

Jean-Luc BOUILLOT, Lydie PRAT-LARQUEMIN et Muriel COUPAYE, « Chapitre 36. Chirurgie de l'obésité », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 262-271.

Jean-Paul BOUNHOURE, *Histoire de la cardiologie: des hommes, des découvertes, des techniques*, Toulouse, Editions Privat, 2004.

Yves BOUVRAIN, *En auscultant les coeurs: soixante ans de cardiologie à Paris*, Paris, Frison-Roche, 1996.

Pauline BUREAU, *Mon coeur*, Arles, Actes sud-Papiers, 2018.

C

Clotilde CADU, *Effets indésirables : victimes des médicaments*, Paris, Hugo Doc, 2016.

Anne-Marie CASTERET, *L'affaire du sang*, Paris, La Découverte, 1992.

Karine CLEMENT, « Chapitre 10. Déterminants génétiques de 'obésité humaine », *in* Arnaud BASDEVANT et Bernard GUY-GRAND (dir.), *Médecine de l'obésité*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 83-89.

Dominique-Michel COURTOIS et Philippe COURTOIS, *Le Livre noir de la médecine : Patient aujourd'hui, victime demain*, Paris, Albin Michel, 2016.

Michel Jean CUNY, *Une santé aux mains du grand capital ? L'alerte du Médiator*, Peaugres, Paroles vives, 2011.

D

Bernard DALBERGUE et Anne-Laure BARRET, *Omerta dans les labos pharmaceutiques*, Paris, Flammarion, 2014.

Nicole DELEPINE, *La face cachée des médicaments*, Paris, Michalon éd., 2011.

E

Philippe EVEN et Bernard DEBRE, *Guide des 4 000 médicaments, utiles, inutiles ou dangereux, au service des malades et de praticiens*, Paris, Cherche midi, 2012.

Philippe EVEN et Bernard DEBRE, *Les leçons du Mediator L'intégralité du rapport sur les médicaments*, Paris, Le Cherche midi, 2011.

Philippe EVEN et Bernard DEBRE, *Avertissement aux malades, aux médecins et aux élus : ombres et lumières sur la médecine*, Paris, Le Cherche midi, 2002.

F

Irène FRACHON, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, Brest, Éditions dialogues.fr, 2010.

Irène FRACHON, *Mediator 150 mg sous-titre censuré*, Brest, Editions dialogues.fr, 2010.

G

Ben GOLDACRE, *Bad pharma : how drug companies mislead doctors and harm patients*, Londres, Fourth Estate, 2012.

H

Stéphane HOREL, *Les médicamenteurs*, Paris, Éd. du Moment, 2010.

I

Leslie IVERSEN, *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*, New York, Oxford University Press, 2008.

K

Herbert G KINNELL, *The great diet pill conspiracy*, Twickenham, Athena Press, 2010.

L

Christian LAJOUX, *Médicament, l'état d'urgence : industriels, patients, médecins, médias et politiques... Pourquoi il faut maintenant sortir du grand malentendu*, Paris, Le Cherche midi, 2012.

Corinne LALO et Patrick SOLAL, *Le livre noir du médicament*, Paris, Plon, 2011.

Jean Pierre LAZIO, *La mafia du médicament*, Paris, Éditions sociales, 1977.

Roger LENGLET, *Lobbying et santé, ou, Comment certains industriels font pression contre l'intérêt général*, Paris, Mutualité française, 2009.

M

Marine MARTIN, *Dépakine, le scandale : je ne pouvais pas me taire*, Paris, Robert Laffont, 2017.

Danielle MONTEL, Daniel VERGNAUD, Danielle SANCHEZ et Thierry NODIN, *Sanofi : big pharma. L'urgence de la maîtrise sociale*, Paris, Syllepse, 2014.

Yves MORIN, Jean-Pierre WAINSTEN et Véra LEMAIRE, *Larousse médical*, Paris, Larousse, 2006.

Alicia MUNDY, *Dispensing with the Truth: The Victims, the Drug Companies, and the Dramatic Story Behind the Battle Over Fen-Phen*, St. Martin's Press, 2001.

P

Philippe PIGNARRE, *Le Grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte, 2004.

Henri PRADAL, *Nouveau guide des médicaments*, Paris, Éditions du Seuil, 1980.

R

Michèle RIVASI, Serge RADER et Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY, *Le racket des laboratoires pharmaceutiques et comment en sortir*, Paris, Les Petits Matins, 2015.

S

Thomas Stephen SZASZ, *Pharmacratie, médecine et politique, l'État thérapeutique*, trad. fr. Nathalie OHANA, Paris, Éd. les 3 Génies, 2010.

U

Philippe URFALINO, *Le grand méchant loup pharmaceutique : angoisse ou vigilance ?*, Paris, Textuel, 2005.

V

John VIRAPEN, *Médicaments effets secondaires la mort*, Paris, Le Cherche midi, 2014.

Y

My-Kim YANG-PAYA et Sonia KANOUN, *Médicaments : la grande intox*, Paris, Stock, 2013.

Rapports

Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, Paris, IGAS, 2011.

Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Enquête sur le Mediator® : Tome annexe*, Paris, IGAS, 2011.

Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Aquilino MORELLE, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*, Paris, IGAS, 2011.

Edouard COUTY et Thomas LESUEUR, *Rapport de synthèse des assises du médicament*, Paris, 2011.

Bernard DEBRE et Philippe EVEN, *Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments*, Paris, 2011.

Jean-Pierre DOOR, *Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du Règlement par la Commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission sur le Médiator et la pharmacovigilance*, Paris, Assemblée nationale, 2011.

Laurent FAUVET, *Les médecins au 1er janvier 2012*.

Claire FAVRE, *Mission relative aux recommandations formulées en matière d'indemnisation des victimes de Mediator®*, 2011.

HAS, *Échocardiographie Doppler Transthoracique : principales indications et conditions de réalisation*, 2012.

Marie-Thérèse HERMANGE et François AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments*, Paris, Sénat, 2011.

Marie-Thérèse HERMANGE et François AUTAIN, *Rapport d'information sur Mediator, évaluation et contrôle des médicaments : auditions*, Paris, Sénat, 2011.

Phillipe LECHAT, *Propriétés pharmacologiques du benfluorex*, AFSSAPS, 2010.

ONIAM, *Rapport d'activité*, 2017.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale*, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2003.

Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche, Paris, Haut Conseil de la Santé Publique, 2012.

Dominique POLTON et Philippe RICORDEAU, « Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011 ».

URCAM BOURGOGNE, *Faut-il revoir les conditions de prise en charge du Mediator ? Étude sur le respect des indications thérapeutiques.*, Dijon, Union régionale des caisses d'assurance maladie de Bourgogne, 1998.

Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN et Michel PIOLOT, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, Paris, CNAMTS, 2010.

Alain WEILL, Michel PAÏTA, Philippe TUPPIN et Michel PIOLOT, *Note complémentaire destinée à l'Afssaps : benfluorex et décès*, Paris, CNAMTS, 2010.

Articles de presse (cités dans la thèse)[982]

Gérard BAPT, *Mediator : Combien de morts ?*, http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-de-morts_1402014_3232.html, consulté le 17 mars 2012.

V COLLEN, *Victimes du Mediator : les indemnisations approchent - Les Echos.fr*, http://archives.lesechos.fr/archives/2012/LesEchos/21206-010-ECH.htm, consulté le 15 juin 2012.

Coupe-faim Mediator : elle réclame une expertise, https://www.ouest-france.fr/coupe-faim-mediator-elle-reclame-une-expertise-536454, consulté le 7 octobre 2018.

Diane 35 : le nouveau Mediator - Le Point, https://www.lepoint.fr/sante/diane-35-le-nouveau-mediator-29-01-2013-1621386_40.php, consulté le 31 octobre 2018.

Elle continue de se battre pour son mari, victime du Mediator, http://www.nordlittoral.fr/81183/article/2018-04-22/elle-continue-de-se-battre-pour-son-mari-victime-du-mediator, consulté le 5 novembre 2018.

Sébastien FAURE, « La longue lutte d'Irène Frachon », *Actualités pharmaceutiques*, 2011, vol. 50, n° 504, p. 4-5.

Laurence GUILMO, *Un médicament retiré grâce à des médecins brestois - Brest.maville.com*, https://brest.maville.com/actu/actudet_-Un-medicament-retire-grace-a-des-medecins-brestois-_loc-1176847_actu.Htm, consulté le 29 octobre 2018.

Chloé HECKETSWEILER et Maxime FERRER, *Médicaments et remboursements : la base de données Open Medic en six points*, http://www.lemonde.fr/les-

[982] Une vieille a été effectuée tout au long de la durée de la thèse de même qu'un état des lieux restrospectif des articles publiés. Pourne pas alourdir la bibliographie, seuls les articles cités dans la thèse sont indiqués).

decodeurs/article/2017/11/28/medicaments-et-remboursements-la-base-de-donnees-open-medic-en-6-points_5221378_4355770.html, consulté le 28 novembre 2017.

Fen-Phen Maker to Pay Billions In Settlement of Diet-Injury Cases - The New York Times, https://www.nytimes.com/1999/10/08/business/fen-phen-maker-to-pay-billions-in-settlement-of-diet-injury-cases.html, consulté le 1 novembre 2018.

Anne JOUAN, *Mediator : comment Servier a corrigé le rapport du Sénat*, http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/09/13/16298-mediator-comment-servier-corrige-rapport-senat, consulté le 1 novembre 2018.

Le Mediator dans la peau, https://www.liberation.fr/france/2018/07/07/le-mediator-dans-la-peau_1664752, consulté le 7 octobre 2018.

Le Monde Festival : « La Fille de Brest », le Mediator à travers les yeux du docteur Frachon, https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/09/18/le-monde-festival-la-fille-de-brest-le-mediator-a-travers-les-yeux-du-docteur-frachon_4999479_4415198.html, consulté le 7 octobre 2018.

Le Pr Maraninchi : « Le Mediator, plus jamais ça ! », http://www.rtl.fr/actu/le-pr-maraninchi-le-mediator-plus-jamais-ca-7661218881, consulté le 25 janvier 2018.

Le procès du Mediator aura lieu d'ici fin 2018, http://sante.lefigaro.fr/article/le-proces-du-mediator-aura-lieu-d-ici-fin-2018/, consulté le 8 octobre 2018.

Les photos choc pour ne jamais oublier les victimes du Mediator, https://www.lesinrocks.com/2018/09/18/arts/des-photos-choc-pour-ne-pas-oublier-le-mediator-111125727/, consulté le 7 octobre 2018.

Le SMG : Il faut éviter « d'autres Médiator» !, http://humanite.fr/19_01_2011-le-smg-il-faut-%C3%A9viter-%C2%AB-d%E2%80%99autres-m%C3%A9diator%C2%BB-462804, consulté le 5 mai 2014.

Levothyrox, le scandale du Médiator n'aurait-il servi à rien ?, https://www.liberation.fr/debats/2018/04/30/levothyrox-le-scandale-du-mediator-n-aurait-il-servi-a-rien_1646858, consulté le 31 octobre 2018.

Mediator. «Ce médicament a bousillé ma vie», https://www.letelegramme.fr/ig/dossiers/mediator/mediator-ce-medicament-a-bousille-ma-vie-31-05-2010-937548.php, consulté le 7 octobre 2018.

Mediator : Jacques Servier mis en examen, les témoignages gênants affluent, https://mobile.lemonde.fr/societe/article/2011/09/21/mediator-jacques-servier-entendu-par-un-juge_1575600_3224.html?xtref=https://www.google.com/, consulté le 9 octobre 2018.

Mediator: le parquet demande un procès pour les Laboratoires Servier et l'ANSM - L'Express, https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/mediator-le-parquet-demande-un-proces-pour-les-laboratoires-servier-et-l-ansm_1911402.html, consulté le 8 octobre 2018.

Mediator : le vœu aux poudres - Libération, https://www.liberation.fr/futurs/2011/01/06/mediator-le-voeu-aux-poudres_705222, consulté le 7 octobre 2018.

Mediator : résultats à 4 ans du suivi échocardiographique des patients diabétiques après avoir été traités 1 an par benfluorex ou par pioglitazone dans le cadre de l'essai clinique REGULATE, http://actu.servier.fr/content/mediator-r%C3%A9sultats-%C3%A0-4-ans-du-suivi-%C3%A9chocardiographique-des-patients-diab%C3%A9tiques-apr%C3%A8s-avoir, consulté le 19 février 2014.

Mediator : soupçons de détournement de fonds dans une association de victimes - Le Parisien, http://www.leparisien.fr/societe/mediator-soupcons-de-detournement-dans-une-des-association-de-victimes-21-04-2012-1965553.php, consulté le 5 novembre 2018.

Mediator, une seule certitude : les victimes sont des patients ! | Fédération Française des Diabétiques, https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/espace-presse/communiques/mediator-une-seule-certitude-les-victimes-sont-des-patients, consulté le 5 octobre 2018.

Marc PAYET, « Comment un médecin anonyme a fait interdire un médicament dangereux », *Le Parisien - Aujourd'hui en France*, 03/06/2010.

Scandale sanitaire: Dépakine, le nouveau Médiator? | FranceSoir, http://www.francesoir.fr/societe-sante/scandale-sanitaire-depakine-le-nouveau-mediator, consulté le 31 octobre 2018.

Valerie de SENNEVILLE, *Mediator : le parquet signe un réquisitoire au vitriol contre Servier*, https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/030379538446-mediator-le-parquet-signe-un-requisitoire-au-vitriol-contre-servier-2093948.php#Xtor=AD-6000, consulté le 14 juin 2017.

«Servier aurait pu retirer le Mediator en 1999» - Libération, http://www.liberation.fr/societe/2011/09/06/servier-aurait-pu-retirer-le-mediator-en-1999_759243, consulté le 16 mars 2017.

Principaux sites internet consultés régulièrement :

AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, https://www.ansm.sante.fr

ASSURANCE MALADIE https://www.ameli.fr/

BASE DE DONNEES PUBLIQUE TRANSPARENCE SANTE, https://www.transparence.sante.gouv.fr/

SOCIETE FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE, https://www.sfcardio.fr/

FORMINDEP, http://www.formindep.org/

INDEMNISATION DES VICTIMES DU MEDIATOR, http://www.sante.gouv.fr/indemnisation-des-victimes-du-mediator.html,

ASSOCIATION D'AIDE AUX VICTIMES DU MEDIATOR ET DE L'ISOMERIDE (AVIM), http://www.victimes-isomeride.asso.fr/

INSEE, https://www.insee.fr

LABORATOIRES SERVIER, http://www.servier.fr

PRESCRIRE, http://www.prescrire.org

OFFICE NATIONAL D'INDEMNISATION DES ACCIDENTS MEDICAUX (ONIAM), http://www.oniam.fr

Textes de loi

« Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie ».

« Décret n° 67-390 du 11 mai 1967 portant regroupement des services d'inspection générale du ministère des affaires sociales au sein de l'inspection générale des affaires sociales ».

« Décret n° 2007-627 du 27 avril 2007 modifiant le décret n° 90-393 du 2 mai 1990 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales ».

« Décret n° 2011-931 du 1er août 2011 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales - Article 25 ».

« Décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés ».

« Décret n°90-393 du 2 mai 1990 portant statut particulier du corps de l'inspection générale des affaires sociales ».

« Décret n° 93-295 du 8 mars 1993 relatif à l'Agence du médicament créée par l'article L. 567-1 du code de la santé publique ».

« Décret n°2002-886 du 3 mai 2002 relatif aux commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales prévues à l'article L. 1142-5 du code de la santé publique ».

« LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ».

« LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie ».

« LOI n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011 ».

« LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ».

« LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé ».

« LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire ».

« Ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 Relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique ».

Filmographie

À la bonne heure - La fabrication des médicaments, 1977.

AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY, *Harvey Feigenbaum Talks About the Beginning of Echocardiography*, 2011.

Emmanuelle BERCOT, *La fille de Brest*, France Télévisions, 2016.

Andreas FISCHER, *Thalidomide : les parents trahis,* ARTE,2002.

LABORATOIRES SERVIER, *Mediator : le rapport de l'IGAS*, 2011.

Complément d'enquête sur le Mediator, France 2, 2011.

Eric DUVIVIER, *Le Prix de l'Avenir*, La cinémathèque Servier, 1970.

FRANCE 2, « Procès sur l'isoméride : condamnation du laboratoire Servier ».

FRANCE 2, « Isoméride : confirmation de la condamnation du laboratoire Servier ».

FRANCE 2, « Pilule amaigrissante ».

FRANCE 2, « Coupe faim interdits ».

FRANCE INTER, *Le Mediator pour les nuls*.

Stéphane HOREL et Annick REDPOLFI, *Les médicamenteurs,*France 5,2008.

Bernard NICOLAS et Kader BENGRIBA, *Mediator, histoire d'une dérive*, ARTE, 2011.

Anne RICHARD, *L'affaire du Mediator*, Public Sénat, 2011.

Visa pour l'avenir - Après le Thalidomide, 1962.

Annexes

Annexe 1 : Liste des acteurs rencontrés

- Clothilde Cadu (journaliste)
- Irène Frachon (pneumologue)
- Dr. X chirurgien cardiaque (lors d'une intervention chirurgicale de remplacement valvulaire)
- Maître Charles Joseeoh-Oudin (avocat de victimes du Mediator®)
- Laurent Monassier (pharmacologue)
- Jean-Louis Montastruc (pharmacologue)
- Philippe Nicot (médecin)
- Bruno Toussain (revue *Prescrire*)
- Philippe Schilliger (revue *Prescrire*)

Annexe 2 : Correspondance avec l'ANSM au sujet de l'accessibilité des dossiers relatifs au Mediator®

Le 13 févr. 2015 à 11:20, Jean-Pierre.BRIERE@sg.social.gouv.fr a écrit :

Bonjour,
Pour tout ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché (AMM), je confirme que votre interlocuteur est Mme Annie Dumortier, Chef de pôle Qualité et gestion documentaire de l'ANSM : annie.dumortier@ansm.sante.fr
Pour les archives versées par le ministère chargé de la santé, je vous informe que les documents inhérents au Mediator ne sont pas communicables au motif d'une commission rogatoire délivrée par le magistrat instructeur de l'affaire, instituant un gel des communications, déplacements, classements, etc, sur cet ensemble. Je ne peux pas vous dire à cet instant quand lesdits documents seront à nouveau disponibles.
Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.
Cordialement.

Jean-Pierre Brière Adjoint au chef de bureau
Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes
Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social
Ministère de la ville, de la jeunesse et des sports
Direction des finances, des achats et des services
Sous-direction des services généraux et de l'immobilier (SDSGI)
Bureau des archives (ARCH) Pièce : 1349, 14 avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP
☎(fixe) 01 40 56 74 39
7 01 40 56 74 85
jean-pierre.briere@sg.social.gouv.fr

De : ALQUIER, Eléonore (DFAS/SDSGI/ARCH)
Envoyé : vendredi 23 janvier 2015 20:10
À : 'Solène Lellinger'
Cc : BRIERE, Jean-Pierre (DFAS/SDSGI/ARCH)
Objet : RE: Renseignements archives

Bonjour Madame,

Je transmets votre demande à M. Jean-Pierre Brière, en charge des recherches relatives aux archives des ministères sociaux.

Je vous invite également à prendre contact avec Mme Annie Dumortier, Chef de pôle Qualité et gestion documentaire de l'ANSM : annie.dumortier@ansm.sante.fr

Bien cordialement,
Eleonore ALQUIER
Conservateur du patrimoine
Chef du bureau des archives / Mission des Archives de France
Ministère du travail, de l'emploi et du dialogue social
Ministère des affaires sociales et de la santé
Ministère des droits des femmes, de la ville, de la jeunesse et des sports
SG/DFAS/SDSGI/ARCH
14, avenue Duquesne
75007 Paris

tel : 01 40 56 73 40 / 06 21 88 61 21
fax : 01 40 56 74 85
eleonore.alquier@sg.social.gouv.fr

_____
De : Solène Lellinger [mailto:lellinger@unistra.fr]
Envoyé : dimanche 18 janvier 2015 18:43
À : ALQUIER, Eléonore (DFAS/SDSGI/ARCH)
Objet : Renseignements archives

Bonjour,
Actuellement en doctorante en Epistémologie et Histoire des sciences à l'Université de Strasbourg, mon sujet de thèse porte sur la genèse de l'affaire du Mediator (benfluorex) ainsi, je souhaiterai savoir s'il est possible d'avoir accès au dossier de ce médicament (dossier d'autorisation de mise sur le marché etc.)
N'ayant pas trouvé de contact sur le site de l'ANSM, je me permets de vous contacter pour savoir si ces documents existent et s'il est possible d'y avoir accès?
Cordialement,

--
Solène Lellinger <http://sage.unistra.fr/membres/doctorants/lellinger-solene/>
Doctorante en Epistémologie et Histoire des Sciences
Laboratoire Sociétés, Acteurs, Gouvernement en Europe (SAGE) UMR 7363

Annexe 3 : Quelques éléments sur le fonctionnement du métabolisme

Il m'a semblé important de pouvoir présenter brièvement quelques données de biochimie concernant le métabolisme. En effet, cela me semble essentiel pour comprendre non seulement la démarche de recherche des Laboratoires Servier, mais également le positionnement du Mediator® sur le marché ne sont pas déconnectés de la biologie et s'inscrive dans une recherche scientifique corrélée à des besoins de modifier le fonctionnement de l'organisme à l'aide d'un médicament. D'après le manuel *Biochimie* dirigé par Lubert Stryer, Jeremy M.Berg et John L. Tymoczko paru aux éditions Médecine-Sciences / Flammarion :

> « Le métabolisme est essentiellement une série de réactions chimiques qui s'attaque à une molécule donnée pour la convertir en une autre molécule ou en d'autres molécules selon un processus parfaitement établi. Il y a dans la cellule de nombreuses voies définies [...]. Ces voies sont interdépendantes et leur activité est coordonnée par des moyens de communication extrêmement sensibles parmi lesquels les enzymes allostériques jouent un rôle prépondérant. [...]
>
> Nous pouvons répartir les voies métaboliques en deux grandes classes : (1) celles qui convertissent l'énergie en des formes biologiquement utilisables, et (2) celles qui nécessitent un apport d'énergie pour pouvoir s'effectuer. »[983]

La figure suivante représente schématiquement l'organisation des voies métaboliques ainsi que leurs enchevêtrement (réalisé d'après la Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes www.genome.ad.jp/kegg)[984].

[983] Lubert Stryer, Jeremy Mark Berg et John L. Tymoczko, *Biochimie*, traduit par Serge Weinman, Paris, France, Flammarion Médecine-Sciences, 2003, p. 374.

[984] Ibid., p. 375.

Schématisation des voies métaboliques

Annexe 4 : Fiche à compléter par les investigateurs des essais clinique sur le Mediator® dans les années 1970

ETUDE DE L'ACTIVITE DU MEDIATOR

	1er EXAMEN *à remplir le jour de la première prescription*	2ème EXAMEN *à remplir après 1 mois de traitement*	3ème EXAMEN *à remplir après 3 mois de traitement*
DATES	⌊⌊⌋⌊⌊⌋⌊⌊⌋	⌊⌊⌋⌊⌊⌋⌊⌊⌋	⌊⌊⌋⌊⌊⌋⌊⌊⌋
BILAN CLINIQUE			
Etat général (Cocher la case choisie)	BON ☐ MOYEN ☐ MEDIOCRE ☐ MAUVAIS ☐	BON ☐ MOYEN ☐ MEDIOCRE ☐ MAUVAIS ☐	BON ☐ MOYEN ☐ MEDIOCRE ☐ MAUVAIS ☐
Poids	⌊⌊⌊⌋,⌊⌋ kg	⌊⌊⌊⌋,⌊⌋ kg	⌊⌊⌊⌋,⌊⌋ kg
Tension artérielle couché	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊
Tension artérielle debout	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊	⌊⌊⌋,⌊/⌊⌊⌋,⌊
BILAN BIOLOGIQUE			
Lipides totaux	⌊⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Cholestérol total	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Triglycérides plasmatiques	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Glycémie à jeun	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Glycémie post-prandiale (1h30 après le repas de midi)	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Uricémie	⌊⌊⌊⌋ mg/l	⌊⌊⌊⌋ mg/l	⌊⌊⌊⌋ mg/l
Protides totaux	⌊⌊⌋,⌊⌋ g/l	⌊⌊⌋,⌊⌋ g/l	⌊⌊⌋,⌊⌋ g/l
Urée sanguine	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l	⌊⌋,⌊⌊⌋ g/l
Taux de prothrombine	⌊⌊⌊⌋ %	⌊⌊⌊⌋ %	⌊⌊⌊⌋ %
CONDUITE DU TRAITEMENT *			
Posologie du *MEDIATOR* 3 comp./jour : respectée	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐
Alimentation hypocalorique	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐
hypolipidique	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐
hypoglucidique	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐
Autres traitements (spécialités) éventuellement associés : lesquels			
Anticonceptionnels oraux	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐	oui ☐ non ☐

* (Cocher la case choisie)

ANTECEDENTS AVANT LES 6 DERNIERS MOIS

Dans l'affirmative : cocher la case "oui"
Dans la négative : cocher la case "non"
Si vous ne savez pas : cocher la case "?"

	PERSONNELS				FAMILIAUX			
	OUI	NON	?	à quel âge	OUI	NON	?	chez qui
Hyperlipidémie				☐☐				
Hypercholestérolémie				☐☐				
Hypertriglycéridémie				☐☐				
Athérosclérose — insuffisances coronariennes				☐☐				
accident vasculaire cérébral				☐☐				
artériopathie des M.I.				☐☐				
autres : préciser lesquels :				☐☐				
Hypertension artérielle				☐☐				
Obésité				☐☐				
Diabète — diabète asymptomatique (HGPO perturbée)				☐☐				
diabète avéré				☐☐				
Alcoolisme				☐☐				
Manifestation clinique de la goutte				☐☐				
Activités sportives post-scolaires	0 ☐	+ ☐	++ ☐	suivies ☐ occasionnelles ☐				

Nombre de cigarettes moyen/jour 0 ☐ <10 ☐ 10 à 20 ☐ >20 ☐ pendant ☐☐ années

Pipe : 0 ☐
Nombre moyen de paquets de tabac de 50 g par semaine : ☐☐
Pendant ☐☐ années

Autres : lesquels (stress...) préciser :

ETAT RECENT DU MALADE (SIX DERNIERS MOIS)

※ Toujours cocher la case choisie même si l'état défini dans le tableau précédent persiste.

DIAGNOSTIC ※	OUI	NON	?
Hyperlipidémie			
Hypercholestérolémie			
Hypertriglycéridémie			
Athérosclérose — insuffisances coronariennes			
accident vasculaire cérébral			
artériopathie des M.I.			
autres : préciser lesquels :			
Hypertension artérielle			
Obésité			
Diabète — diabète asymptomatique (HGPO perturbée)			
diabète avéré			
Alcoolisme			
Goutte			
Sédentarité			

THERAPEUTIQUE
nom et posologie des spécialités utilisées avant *MEDIATOR*

Nombre de cigarettes moyen/jour 0 ☐ <10 ☐ 10 à 20 ☐ >20 ☐ pendant ☐☐ années

Pipe : 0 ☐
Nombre moyen de paquets de tabac de 50 g par semaine : ☐☐
Pendant ☐☐ années

Anticonceptionnels oraux
oui ☐ non ☐

Autres : lesquels (stress...) préciser :

Alimentation avant traitement :			
hypocalorique			
hypoglucidique			
hypolipidique			
normale			
excessive			

Enquête sociologique

Ce questionnaire vise à mener une enquête sociologique afin de comprendre qui sont les usagers du Mediator.

Cette enquête est réalisée par une équipe de chercheurs, vos réponses ne seront pas communiquées, ni à votre médecin ou un autre membre du corps médical qui vous suit, ni aux Laboratoires Servier. Il est également important de noter que ce questionnaire est anonyme. Il est sans lien avec d'éventuelles demandes d'indemnisations ou procédures judiciaire que vous avez pu entreprendre.

Il sera simplement possible de le faire correspondre avec les données médicales anonymisées qui vous concernent et qui sont gérées par l'équipe de Brest (pour l'étude MEDIAGENE) grâce au numéro noté en haut du questionnaire. Si vous ne le souhaitez pas, il suffit de cocher cette case et toute référence sera supprimée. ☐

Pour toutes questions : 06.[redacted] ou lellinger@gmail.com

Pour retourner le questionnaire vous disposez d'une enveloppe affranchie à l'adresse suivante :
DHVS
Faculté de Médecine de Strasbourg
4, rue Kirschleger
67085 Strasbourg Cedex

Quelques éléments sociodémographiques vous concernant

1. Vous êtes :

☐ Une femme
☐ Un homme

2. Quel âge avez-vous ? _ _ ans

3. Quel est votre lieu de résidence actuel ? _ _ _ _ _
Merci d'indiquer votre code postal (ex : 67000)

4. Est-ce une commune :

☐ de moins de 200 000 habitants
☐ de plus de 200 000 habitants

5. Quelle est votre statut marital ?

☐ Célibataire
☐ En couple
☐ Marié(e) ou pacsé(e)
☐ Divorcé(e) ou séparé(e)

☐ Veuf/Veuve

6. Avez-vous des enfants ?

☐ Oui

Si oui, combien ? _ _

☐ Non

7. Quel est votre niveau d'études ?

☐ Vous n'avez pas été scolarisé(e)
☐ Vous n'avez aucun diplôme, mais vous étiez scolarisé(e) jusqu'en école primaire ou au collège
☐ Vous n'avez pas de diplômes, mais vous étiez scolarisé(e)s au-delà du collège
☐ Vous avez obtenu votre certificat d'étude primaire (CEP)
☐ Vous avez obtenu votre certificat brevet élémentaire ou brevet des collèges
☐ Vous avez obtenu un CAP ou un BEP
☐ Vous avez obtenu votre baccalauréat
☐ Vous avez obtenu un diplôme de 1er cycle universitaire, BTS, DUT, diplôme des professions sociales ou de la santé, brevet de maîtrise
☐ Vous avez obtenu un diplôme de 2e ou 3e cycle universitaire (y compris médecine, pharmacie, dentaire), diplôme d'ingénieur, d'une grande école, doctorat
☐ Autre : (précisez)

8. Quel est votre situation actuelle ?

☐ Vous possédez un emploi
☐ Vous êtes au chômage
☐ Vous êtes retraité ou en préretraite
☐ Vous êtes femme au foyer
☐ Vous êtes étudiant(e)
☐ Autre, précisez :

9. Si vous possédez un emploi, quelle est votre situation professionnelle ? Si vous êtes inactif, merci de préciser quel était votre dernière situation professionnelle .

☐ Agriculteur exploitant
☐ Artisan, commerçant et chef d'entreprise
☐ Cadre et profession intellectuelle supérieure
☐ Profession intermédiaire
☐ Employé
☐ Ouvrier
☐ Autres, précisez :

10. Si vous êtes salarié, quel type de contrat possédez vous ?

☐ Un contrat à durée déterminée (CDD)
☐ Un contrat à durée indéterminée (CDI)

Depuis quelle année êtes-vous en CDI ?

11. Avez-vous récemment changé de travail ?

☐ Oui
- ☐ Pour un travail que vous estimez moins valorisant
- ☐ Pour un travail identique
- ☐ Pour un travail que vous estimez plus valorisant

☐ Non

12. Si vous n'avez plus d'activité professionnelle, en quelle année avez-vous cessé de travailler ?

_ _ _ _

13. Si vous n'avez plus d'activité professionnelle, pour quelle raison avez-vous cessé de travailler ?

☐ Départ en retraite

☐ Pour des raisons médicales
- ☐ En raison d'une pathologie cardiaque
- ☐ En raison d'une pathologie respiratoire
- ☐ Autre, précisez :

Cette pathologie est-elle consécutive à la prise de Mediator ?
- ☐ Oui
- ☐ Non

☐ Autre, précisez :

14. Pourriez-vous estimer votre revenu mensuel net moyen :

☐ Moins de 500 €/mois

☐ Entre 500 et 1000€/mois

☐ Entre 1000 et 1800€/mois

☐ Entre 1800 et 2500€/mois

☐ Entre 2500 et 4000€/mois

☐ Plus de 4000€/mois

Trajectoire de soin

Voici quelques questions au sujet de votre médecin généraliste et de vos relations

1. Combien de fois par an environ vous rendez-vous chez votre médecin généraliste ?

☐ Vous n'allez pas chez le médecin

☐ Moins de 5 fois par an

☐ Entre 5 et 10 fois

☐ Entre 10 et 15 fois

☐ Plus de 15 fois

2. Depuis quelle année êtes-vous suivi par ce médecin ? _ _ _ _

3. Depuis novembre 2009, avez-vous changé de médecin traitant ?

☐ Oui

Pour quel motif avez-vous décidé de changer de médecin traitant ?

☐ Vous n'étiez pas satisfait de votre suivi
☐ Vous avez déménagé
☐ Votre médecin est parti à la retraite ou à déménagé
☐ Ce changement de médecin est en lien avec le retrait du Mediator
☐ Autre, précisez :

☐ Non

4. Estimez-vous avoir de bonnes relations avec votre médecin traitant ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

5. Est-vous satisfait de la façon dont votre médecin traitant vous suit ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

6. L'affaire du Mediator a-t-elle rendu plus difficile vos relations avec votre médecin traitant ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

7. Si vous avez répondu « Oui manifestement » ou « plutôt oui », pouvez-vous préciser dans quelle mesure cela à rendu plus difficile vos relations avec votre médecin traitant ?

Voici quelques questions au sujet de votre médecin cardiologue et de vos relations

8. Merci de cocher l'affirmation qui concerne votre suivi par un cardiologue :

☐ Vous consultiez un cardiologue avant d'entamer votre traitement par le Mediator

Pour quel motif ?

☐ Vous avez commencé à consulter un cardiologue pendant votre traitement

Pour quel motif ?

☐ Vous avez consulté pour la première fois un cardiologue après le retrait du médicament

- ☐ Suite aux recommandations de votre médecin traitant
- ☐ Suite à un courrier de l'Afssaps
- ☐ Suite aux recommandations d'un autre spécialiste
- ☐ Suite aux recommandations de votre entourage
- ☐ Autre, précisez :

☐ Vous n'avez jamais consulté de cardiologue

9. Depuis quelle année êtes-vous suivi par ce cardiologue ? _ _ _ _

10. Depuis novembre 2009, avez-vous changé de cardiologue ?

☐ Oui

Pour quel motif avez-vous décidé de changer de médecin traitant ?

- ☐ Vous n'étiez pas satisfait de votre suivi
- ☐ Vous avez déménagé
- ☐ Votre médecin est parti à la retraite ou à déménagé
- ☐ Ce changement de médecin est en lien avec le retrait du Mediator
- ☐ Autre, précisez :

☐ Non

11. Estimez-vous avoir de bonnes relations avec votre cardiologue ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

12. Est-vous satisfait de la façon dont votre cardiologue vous suit ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

13. L'affaire du Mediator a-t-elle rendu plus difficile vos relations avec votre cardiologue ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

14. Si vous avez répondu « Oui manifestement » ou « plutôt oui », pouvez-vous préciser dans quelle mesure cela à rendu plus difficile vos relations avec votre médecin traitant ?

Voici quelques questions au sujet du Mediator

15. Qui vous a prescrit du Mediator ?

☐ Votre médecin généraliste actuel
☐ Un autre médecin généraliste
☐ Un spécialiste, précisez quel type de spécialiste :

16. En quelle année avez-vous pris pour la première fois du Mediator ?

Les questions qui suivent concernent la période qui suit le retrait du Mediator.

17. Le médecin qui vous a prescrit du Mediator a-t-il changé d'attitude avec vous depuis que vous connaissez les conséquences de l'exposition à ce médicament ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

Vous pouvez laisser un commentaire :

18. Depuis novembre 2009, estimez-vous que vous allez plus souvent chez le médecin (médecin généraliste ou spécialiste) ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non

☐ Non manifestement

19. Avez-vous le sentiment d'avoir changé d'attitude face aux prescriptions de votre médecin ? (sentiment d'être plus vigilant, plus méfiant..) ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

20. Comment et dans quelle mesure, avez-vous eu connaissance du retrait du Mediator ?

	Pas du tout	Peu	Moyennement	Beaucoup
Par votre médecin généraliste	☐	☐	☐	☐
Par votre cardiologue	☐	☐	☐	☐
Par un autre spécialiste	☐	☐	☐	☐
Par votre pharmacien	☐	☐	☐	☐
Par l'Afssaps	☐	☐	☐	☐
Par vos proches (famille, amis, collègues)	☐	☐	☐	☐
Par les médias	☐	☐	☐	☐
Par une association	☐	☐	☐	☐
Autre (précisez)	☐	☐	☐	☐

- Si vous avez été informé par une association, merci de préciser laquelle :

- Merci de préciser pour « Autre » :

21. Quand avez-vous appris le retrait du Mediator ? *Merci d'indiquer le mois et l'année (par exemple : Septembre 2013)*

_____

22. Comment et dans quelle mesure avez-vous eu connaissance des effets indésirables du Mediator ?

	Pas du tout	Peu	Moyennement	Beaucoup
Par votre médecin généraliste	☐	☐	☐	☐

Par votre cardiologue	☐	☐	☐	☐
Par un autre spécialiste	☐	☐	☐	☐
Par votre pharmacien	☐	☐	☐	☐
Par l'Afssaps	☐	☐	☐	☐
Par vos proches (famille, amis, collègues)	☐	☐	☐	☐
Par les médias	☐	☐	☐	☐
Par une association	☐	☐	☐	☐
Autre (précisez)	☐	☐	☐	☐

- Si vous avez été informé par une association, merci de préciser laquelle :

- Merci de préciser pour « Autre » :

23. Selon vous, l'assurance maladie a-t-elle eu un rôle positif dans :

	Pas du tout	Peu	Moyennement	Très positif	Ne sais pas
La détection des complications du Mediator	☐	☐	☐	☐	☐
Le retrait du Mediator	☐	☐	☐	☐	☐
La prise en charge des personnes exposées	☐	☐	☐	☐	☐
Autre (précisez)	☐	☐	☐	☐	☐

- Merci de préciser pour « Autre » :

24. Est-ce que l'Assurance Maladie vous a facilité le suivi dans le cadre des atteintes imputables au Mediator ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

25. Selon vous, l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a-t-elle eu un rôle positif dans :

Pas du tout	Peu	Moyennement	Très positif

La détection des complications du Mediator	☐	☐	☐	☐
Le retrait du Mediator	☐	☐	☐	☐
La prise en charge des personnes exposées	☐	☐	☐	☐
Autre (précisez)	☐	☐	☐	☐

- Merci de préciser pour « Autre » :

26. Quels sont, selon vous, les effets indésirables du Mediator responsables de son retrait ?

☐ Risque d'infarctus du myocarde
☐ Insuffisance (ou fuite) des valves du cœur
☐ Troubles digestifs
☐ Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
☐ Risque d'addiction
☐ Risque d'hypertension (HTA)
☐ Risque de thrombose veineuse
☐ Vous ne savez pas
☐ Autre, précisez :

27. Quel médecin avez-vous consulté en premier après avoir pris connaissance du retrait du Mediator ?

☐ Votre médecin traitant
☐ Un autre généraliste
☐ Votre cardiologue
☐ Vous n'avez consulté aucun médecin

28. Combien de temps vous a t-il fallu pour entreprendre cette consultation ?

☐ Moins d'une semaine
☐ Entre une semaine et un mois
☐ Entre 1 mois et 6 mois
☐ Plus de 6 mois

29. Une fois averti du retrait du Mediator, avez-vous consulté plusieurs médecins dans le but d'obtenir un second avis?

☐ Oui

Quel médecin avez-vous consulté (généraliste ou spécialiste – merci d'indiquer la spécialité ?

Pour quelles raisons avez-vous demandé un second avis ?

☐ Non

30. Qui d'autre avez-vous consulté en premier après avoir pris connaissance du retrait du Mediator ?

☐ Une association
☐ Un avocat
☐ Le Numéro Vert mis en place par l'Afssaps
☐ Autre, précisez :

31. Depuis le retrait du Mediator, votre état de santé a-t-il changé ?

☐ Oui

À quelle cause attribuez-vous ce changement ?

☐ Complications dues au Mediator
☐ Autre pathologie, précisez :

☐ Non

32. Avez-vous reçu un courrier de l'Afssaps suite au retrait du Mediator ?

☐ Oui
☐ Non

33. Suite au retrait du Mediator, si vous avez effectué une échographie cardiaque de dépistage ?

☐ Oui

Quelles ont-été les conclusions de cet examen ?

☐ Le cardiologue n'a pas constaté d'anomalie
☐ Le cardiologue a constaté une anomalie, mais sans lien avec le Mediator
☐ Le cardiologue a constaté une anomalie qui pourrait être en lien avec la prise de Mediator

☐ Non

34. Votre cardiologue a-t-il rempli un questionnaire de l'Afssaps (et/ou déclaration de pharmacovigilance) suite à cet examen ?

☐ Oui
☐ Non
☐ Vous ne savez pas

35. Estimez-vous avoir été suffisamment informés des conséquences du Mediator ?

- Par votre médecin traitant

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

- Par votre cardiologue

☐ Oui manifestement

☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

36. Estimez-vous avoir été suffisamment soutenu ?

- Par votre médecin traitant

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

- Par votre cardiologue

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

Vos démarches juridiques

1. Etes-vous en contact avec d'autres personnes ayant consommé du Mediator ?

☐ Oui
☐ Non

2. Avez-vous le sentiment d'être isolé(e) ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

3. Pensez-vous que le médecin qui vous a prescrit ce médicament est responsable de ses conséquences ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

4. Avez-vous, par le passé, déjà porté une affaire en justice (sans rapport avec l'affaire actuelle du Mediator) ?

☐ Oui
Si oui, combien de fois ? _____
☐ Non

5. Avez-vous cherché à contacter un avocat pour défendre vos droits en justice ?

☐ Oui
☐ Non

Pourquoi ?

6. **Si vous avez un avocat** :

- Vous a-t-il été recommandé ?

☐ Oui

Si oui, par qui ?_____

☐ Non

- Avez-vous consulté plusieurs avocats avant que l'un d'entre eux accepte de vous défendre ?

☐ Oui

Si oui, combien ? _____

☐ Non

- Faites-vous confiance à votre avocat ?

☐ Oui manifestement
☐ Plutôt oui
☐ Plutôt non
☐ Non manifestement

- Vous a-t-il demandé de ne pas mentionner certains aspects de votre parcours médical lié au Médiator ?

☐ Oui

Si oui, lesquels ?

☐ Non

7. Avez-vous contacté l'AVIM (Association des Victimes de l'Isoméride et du Mediator), CADUS (Conseil Aide Défense des Usagers de la Santé) ou une autre association d'aide aux victimes ?

☐ Oui, précisez laquelle :
☐ Non

8. Avez-vous contacté une commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (CRCI) ?

☐ Oui
☐ Non

9. Avez-vous écrit directement au laboratoire Servier ?

☐ Oui

Si oui, avez-vous reçue une réponse ?

☐ Oui, précisez les termes de la réponse :

☐ Non

☐ Non

10. Vous êtes-vous porté partie civile dans une procédure pénale (citation directe à Nanterre, ou procédure pénale avec instruction à Paris) lancée contre les Laboratoires Servier ?

☐ Oui

- précisez quel tribunal:

☐ Nanterre

☐ Paris

Si Paris, précisez il s'agit

☐ D'une procédure pour tromperie

☐ D'une procédure pour blessures involontaires

- précisez la date du dépôt de plainte :

☐ Non

Commentaire personnel :

11. Avez-vous effectué une demande d'indemnisation auprès de l'ONIAM ?

☐ Oui, (questions 12-16) précisez la date de dépôt :

☐ Non, (passez directement à la question 17) pourquoi ?

12. Si oui, pour quelles raisons ? (vous pouvez cocher plusieurs réponses)

☐ Gratuité de la procédure et de l'expertise médicale ;

☐ Perspective d'une décision rapide (en moins de 6 mois);

☐ Autres : précisez :

13. Si oui, des éléments complémentaires (pièces du dossier médical, certificat, nouvelle échographie cardiaque…) ont-ils été demandés par l'ONIAM dans votre cas ?

☐ Oui

☐ Non

14. Si oui, êtes-vous satisfait de la façon dont l'ONIAM vous a accompagné dans vos démarches ?
    - ☐ Oui manifestement
    - ☐ Plutôt oui
    - ☐ Plutôt non
    - ☐ Non manifestement

15. Si oui, êtes-vous défendu par une tierce personne devant l'ONIAM (avocat ou association) ?

☐ Oui, précisez :
☐ Non

16. Si oui, pouvez-vous nous indiquer où en est votre dossier ?

☐ toujours en cours d'instruction
☐ rejet de la demande, précisez le motif :
☐ proposition d'indemnisation :

- si oui, quel est le DFP retenu (déficit fonctionnel permanent) :

- si oui, avez-vous accepté une proposition financière de Servier ?

(vous pouvez préciser, ou non, le montant :)

Commentaire éventuel :

17. Avez-vous saisi un tribunal de Grande Instance au civil, en vue d'une indemnisation ?

☐ Oui, précisez la date de dépôt :
☐ Non

18. Bénéficiez-vous d'une assurance juridique ?

☐ Oui
☐ Non

19. Avez-vous demandé une provision sur les frais de justice ?

☐ Oui
☐ Non

20. Avez-vous obtenu une expertise médicale devant les tribunaux ?

☐ Oui, précisez s'il s'agit d'une expertise au pénal ou au civil :

☐ Non

- Si oui, l'expertise a-t-elle eu lieu ?

☐ Oui

☐ Non

- Votre avocat vous a-t-il préparé et/ou accompagné à l'expertise ?

☐ Oui

☐ Non

- Si l'expertise a déjà eu lieu, a-t-elle été une épreuve angoissante ?

☐ Oui

☐ Non

21. Si vous avez saisi un tribunal de Grande Instance au civil, pouvez-vous nous indiquer où en est votre dossier ?

☐ expertise médicale toujours en cours

☐ rapport d'expertise médicale définitif rendu sans lien de causalité retenu

☐ rapport d'expertise médicale définitif rendu avec lien de causalité retenu :

si oui, ☐ Assignation déposée (après rendu du rapport d'expertise)

☐ Assignation en attente de dépôt (après rendu du rapport d'expertise)

☐ Vous ne savez pas

Commentaire éventuel :

22. Si vous avez porté votre affaire en justice, quelles en sont les motivations ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Le désir de reconnaissance de votre qualité de victime

☐ La perspective de voir condamnés les responsables

☐ La perspective d'une indemnisation financière

☐ Vous avez été motivé par d'autres victimes, associations ou avocats ;

☐ Autres, précisez :

23. Si vous n'avez pas porté votre affaire en justice, est-ce (plusieurs réponses sont possibles) :

☐ pour des raisons financières,

☐ par crainte qu'une procédure ne soit psychologiquement trop dure pour vous

☐ par conviction que justice ne pourra pas être rendue dans ce type d'affaire

☐ par crainte d'une procédure trop longue

☐ par méconnaissance de vos droits et/ou risque d'incompréhension de la procédure

☐ par les difficultés à trouver un avocat
☐ par crainte de représailles (par votre médecin, ou autre personne…)
☐ autres : précisez…

24. Si vous n'avez pas porté votre affaire en justice, envisagez-vous de le faire prochainement ?

☐ Oui
☐ Non

25. Suivez-vous l'actualité au sujet des poursuites judiciaires autour de l'affaire du Mediator ?

☐ Oui
☐ Non

- Si non, est-ce par (vous pouvez cocher plusieurs réponses)

☐ Vous ne comprenez pas les procédures
☐ Vous souhaitez oublier cette affaire
☐ Autres, précisez :

26. Quelles mesures vous soulageraient en qualité de victime ? (plusieurs réponses possibles)

☐ La reconnaissance publique de votre qualité de victime
☐ Une indemnisation financière ; si oui, de quel montant minimal ?
☐ Une prise en charge à 100% de vos soins médicaux
☐ Une assistance psychologique
☐ La condamnation pénale des Laboratoires Servier
☐ Des excuses publiques de la part des Laboratoires Servier et des autres responsables (médicaux et/ou politiques)
☐ Une justice rendue rapidement ;
☐ Autres : précisez…

27. Quelle est votre opinion sur la responsabilité de chacun dans l'affaire du Mediator ?

	Pas responsable	Un peu responsable	Moyennement responsable	Très responsable
Votre médecin généraliste	☐	☐	☐	☐
Votre cardiologue	☐	☐	☐	☐
Votre pharmacien	☐	☐	☐	☐
L'Afssaps	☐	☐	☐	☐
Le laboratoire Servier	☐	☐	☐	☐
Le docteur Jacques Servier	☐	☐	☐	☐

La Haute Autorité de Santé (HAS)	☐	☐	☐	☐
L'assurance maladie	☐	☐	☐	☐
Les ministres de la santé	☐	☐	☐	☐

Merci d'avoir accepté de remplir ce questionnaire qui servira à comprendre comment les victimes du Mediator ont vécu les suites du retrait du médicament, et quelles démarches ont été effectuées.

Avez-vous d'autres commentaires à formuler ?

Annexe 6 : Lettre d'accompagnement du questionnaire « Usagers du Mediator® »

Première version de la lettre :

Strasbourg, le (date)

Solène LELLINGER
DHVS – Faculté de médecine de Strasbourg
4, rue du Kirschleger
67085 STRASBOURG Cedex

(Coordonnées du destinataire)

Madame / Monsieur (personnalisé en fonction du destinataire),

Vous participez à l'étude MEDIAGENE, coordonnée par le CHU de Brest. Nous vous invitons à compléter le questionnaire ci-joint et à nous le retourner dans l'enveloppe qui l'accompagne. Par ce questionnaire, qui concerne tous les participants de l'étude MEDIAGENE, il s'agit de pouvoir mener une enquête sociologique afin de comprendre qui sont les usagers du Mediator et quelles actions ont éventuellement été entreprises pour demander réparation. Cette enquête est réalisée par une équipe de chercheurs, vos réponses ne seront pas communiquées ni à votre médecin ou un autre membre du corps médical qui vous suit, ni aux Laboratoires Servier. Il est également important de noter que ce questionnaire est anonyme. Il est sans lien avec les éventuelles demandes d'indemnisations ou procédures judiciaire qui vous avez pu entreprendre.

Ce questionnaire (imprimé en recto-verso) contient trois parties, la première partie est destinée à mieux connaître la population qui compose les victimes du Mediator. La seconde partie est destinée à voir quelles sont vos habitudes de soins et vos relations de soins. Enfin une troisième partie permettra de voir quelles sont les procédures de réparations que vous avez éventuellement entamées et les difficultés que vous avez pu rencontrer.

Nous vous remercions du temps que vous accorderez à ce questionnaire, nous pouvons vous informer des résultats du questionnaire si vous le souhaitez. Pour toutes questions, vous pouvez me contacter par téléphone au 06.[redacted] ou par e-mail à l'adresse suivante : lellinger@unistra.fr

Solène Lellinger

Deuxième version de la lettre :

Strasbourg, le (date)

Solène LELLINGER
DHVS – Faculté de médecine de Strasbourg
4, rue du Kirschleger
67085 STRASBOURG Cedex

(Coordonnées du destinataire)

Madame / Monsieur (personnalisé en fonction du destinataire),

Vous participez à l'étude MEDIAGENE, coordonnée par le CHU de Brest. Nous avons établi une collaboration avec l'équipe du docteur [redacted] dans le but de mieux connaître le « parcours du combattant » des patients ayant consommé du Mediator. À cette fin, nous vous invitons à compléter le questionnaire ci-joint et à nous le retourner dans l'enveloppe qui l'accompagne. Par ce questionnaire, qui concerne tous les participants de l'étude MEDIAGENE, nous menons une enquête sociologique afin de comprendre qui sont les usagers du Mediator et quelles actions ont éventuellement été entreprises pour demander réparation. Cette enquête est réalisée par une équipe de chercheurs indépendants et vos réponses resteront strictement confidentielles : elles ne seront communiquées ni à votre médecin ou un autre membre du corps médical qui vous suit, ni à votre avocat, ni aux Laboratoires Servier bien entendu. Il est également important de noter que le traitement du questionnaire est totalement anonyme. Il est sans lien avec les éventuelles demandes d'indemnisations ou procédures judiciaires que vous avez pu entreprendre.

Ce questionnaire (imprimé en recto-verso) contient trois parties, la première partie est destinée à mieux connaître la population qui compose les victimes du Mediator. La seconde partie est destinée à voir quelles sont vos habitudes de soins et vos relations de soins. Enfin une troisième partie permettra de voir quelles sont les procédures de réparations que vous avez éventuellement entamées et les difficultés que vous avez pu rencontrer dans le but de voir ce qui pourra être amélioré dans l'avenir. Si vous ne pouvez pas répondre à certaines questions, ou bien si certaines vous mettent mal à l'aise, vous pouvez passer aux questions suivantes.

Nous vous remercions du temps que vous accorderez à ce questionnaire, nous pouvons vous informer des résultats des questionnaires si vous le souhaitez. Pour toutes questions, vous pouvez me contacter par téléphone au 06.[redacted] ou par e-mail à l'adresse suivante : lellinger@unistra.fr

Solène Lellinger

Annexe 7 : Lettre de relance du questionnaire « Usagers du Mediator® »

Sociétés, Acteurs, Gouvernement en Europe UMR 7363

Strasbourg, le (date)

Solène LELLINGER
DHVS – Faculté de médecine de Strasbourg
4, rue du Kirschleger
67085 STRASBOURG Cedex

Madame, Monsieur,

Vous participez à l'étude MEDIAGENE, coordonnée par le CHU de Brest. Nous avons établi une collaboration avec l'équipe du docteur [redacted] dans le but de mieux connaître le « parcours du combattant » des patients ayant consommé du Mediator. À cette fin, nous vous avons adressé un questionnaire récemment. Par ce questionnaire, qui concerne tous les participants de l'étude MEDIAGENE, nous menons une enquête sociologique afin de comprendre qui sont les usagers du Mediator et quelles actions ont éventuellement été entreprises pour demander réparation.

Si vous avez déjà répondu au questionnaire, merci de ne pas tenir compte de ce courrier. Si vous n'avez pas encore répondu au questionnaire, vous pouvez encore le faire et nous le retourner dans l'enveloppe qui était jointe lors de l'envoi précédent (un ajustement de l'affranchissement sera peut-être nécessaire) ou à l'adresse suivante :

Solène Lellinger

DHVS – Faculté de médecine de Strasbourg
4, rue Kirschleger
67085 STRASBOURG Cedex

Nous vous rappelons que cette enquête est réalisée par une équipe de chercheurs indépendants et que vos réponses resteront strictement confidentielles : elles ne seront communiquées ni à votre médecin ou un autre membre du corps médical qui vous suit, ni à votre avocat, ni aux Laboratoires Servier bien entendu. Il est également important de noter que le traitement du questionnaire est totalement anonyme. Il est sans lien avec les éventuelles demandes d'indemnisations ou procédures judiciaires que vous avez pu entreprendre. Si vous ne pouvez pas répondre à certaines questions, ou bien si certaines vous mettent mal à l'aise, vous pouvez passer aux questions suivantes.

Nous vous remercions du temps que vous accorderez à ce questionnaire, nous pouvons vous informer des résultats des questionnaires si vous le souhaitez. Pour toutes questions, vous pouvez me contacter par téléphone au 06.[redacted] ou par e-mail à l'adresse suivante : lellinger@unistra.fr

Solène Lellinger

Annexe 8 : Détails des résultats de la question 20 de l'enquête « Usagers du Mediator® »

	MG	Cardio	Spé	Pharma	AFSSAPS	Proches	Médias	Asso	Autre
F/G1/001	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup						Beaucoup
F/G1/002						Beaucoup	Beaucoup		
F/G1/005							Peu		
F/G1/006	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup				Beaucoup		Beaucoup
F/G1/012							Beaucoup		
F/G1/018	Pas du tout	Pas du tout		Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup
F/G1/019						Beaucoup	Beaucoup		Beaucoup
F/G1/022	Beaucoup				Beaucoup				
F/G1/024					Beaucoup		Beaucoup		
F/G1/025							Peu		
F/G1/026				Beaucoup					Beaucoup
F/G1/027	Beaucoup	Beaucoup				Moyennement			
F/G1/028	Beaucoup	Beaucoup			Beaucoup		Beaucoup		
F/G1/029	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyennement	Pas du tout	
F/G1/030	Beaucoup	Beaucoup		Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup		
F/G1/031	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/032	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/033	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Peu	Beaucoup	Moyennement	Beaucoup
F/G1/034	Beaucoup						Beaucoup	Beaucoup	
F/G1/035	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout
F/G1/036	Beaucoup	Beaucoup							
F/G1/037	Pas du tout		Beaucoup	Pas du tout	Moyennement	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/046	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup			Beaucoup			
F/G1/047	Moyennement								
F/G1/048		Beaucoup							
F/G1/049									
F/G1/050							Peu		
F/G1/052	Moyennement	Moyennement	Peu	Beaucoup	Peu	Pas du tout	Moyennement	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/053									
F/G1/054	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/055	Pas du tout	Peu	Beaucoup	Pas du tout	Peu	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/056		Beaucoup							

F/G1/059					Beaucoup		Beaucoup		
F/G1/060		Beaucoup			Moyenne ment		Beaucoup		
F/G1/064	Beaucoup								
F/G1/066	Beaucoup						Moyenne ment		
F/G1/067	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/069	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Moyenne ment	Pas du tout	
F/G1/070					Beaucoup		Beaucoup		
F/G1/071	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/078	Moyenne ment	Moyenne ment	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout
F/G1/079				Moyenne ment					
F/G1/080	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/084	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/085	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/086				Beaucoup					
F/G1/087	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/091	Pas du tout	Moyenne ment	Pas du tout	Pas du tout	Moyenne ment	Pas du tout	Moyenne ment	Pas du tout	
F/G1/105	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/106	Beaucoup	Beaucoup					Beaucoup		
F/G1/107	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	
F/G1/108	Pas du tout			Pas du tout			Pas du tout		
F/G1/109	Pas du tout	Moyenne ment			Beaucoup		Moyenne ment		
F/G1/111							Beaucoup		
F/G1/112	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/113	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/114	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/115	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G1/116	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout

F/G1/118	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup
F/G1/119							Beaucoup		
F/G1/120									
F/G1/121	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/123							Beaucoup		
F/G1/124	Moyenne ment	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/125									
F/G1/126	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G1/127	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G2/003	Moyenne ment								
F/G2/004	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyenne ment	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/008			Moyenne ment				Beaucoup		
F/G2/009						Beaucoup			
F/G2/011						Beaucoup			
F/G2/013	Moyenne ment								
F/G2/014	Beaucoup								
F/G2/015	Beaucoup						Beaucoup		
F/G2/020	Beaucoup								
F/G2/038	Beaucoup	Beaucoup					Beaucoup		
F/G2/040	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/041	Moyenne ment	Beaucoup					Beaucoup		
F/G2/043							Beaucoup		
F/G2/044	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	Moyenne ment	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/057							Beaucoup		
F/G2/061					Beaucoup				
F/G2/062	Peu			Moyenne ment	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup		
F/G2/07§	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyenne ment	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/072	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/074			Beaucoup						
F/G2/075	Beaucoup								
F/G2/081	Moyenne ment	Moyenne ment	Pas du tout	Peu	Pas du tout	Peu	Pas du tout	Pas du tout	

F/G2/083	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Peu	Pas du tout
F/G2/089	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyennement	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/090				Peu					
F/G2/092	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	
F/G2/094	Moyennement	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G2/095	Pas du tout								
F/G2/097	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Peu	Beaucoup	Pas du tout	
F/G2/098	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyennement	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
F/G2/100	Beaucoup						Beaucoup		
F/G2/101	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup						
F/G2/129	Pas du tout	Moyennement		Pas du tout	Pas du tout		Beaucoup		
F/G2/131	Pas du tout		Moyennement	Beaucoup	Peu	Pas du tout	Beaucoup	Beaucoup	
F/G2/132	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G2/133	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
F/G2/134	Peu	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Peu	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
H/G1/023	Beaucoup	Beaucoup							
H/G1/051			Moyennement		Moyennement		Beaucoup		
H/G1/058	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	
H/G1/065							Beaucoup		
H/G1/068									
H/G1/088							Peu		
H/G1/104	Beaucoup	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
H/G1/110	Moyennement				Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	Beaucoup	
H/G1/117	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
H/G1/122	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
H/G1/128	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	

H/G2/007							Moyennement		
H/G2/010		Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Peu	Beaucoup		
H/G2/016	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
H/G2/017	Beaucoup								
H/G2/021	Moyennement	Peu	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Moyennement	Beaucoup	Pas du tout	
H/G2/039	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
H/G2/042	Moyennement				Pas du tout		Pas du tout		
H/G2/045	Pas du tout				Peu	Beaucoup	Beaucoup		
H/G2/063	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Peu	Peu	Pas du tout	
H/G2/073							Moyennement		
H/G2/077	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
H/G2/082			Beaucoup	Pas du tout	Peu	Moyennement	Peu	Pas du tout	Pas du tout
H/G2/093	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout
H/G2/096	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Peu		Peu	Peu	Pas du tout	
H/G2/099									
H/G2/102							Beaucoup		
H/G2/103	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout
H/G2/130	Peu	Pas du tout	Moyennement	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	Peu	Pas du tout	
H/G2/135	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Beaucoup	Pas du tout	
H/G2/136	Beaucoup	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout	Pas du tout

Annexe 9 :Détails du moment où les usagers ont appris le retrait du Mediator®

Code	Quand avez-vous appris le retrait du Mediator ? [Merci d'indiquer le mois et l'année (ex : Septembre 2013)]
H/G1/065	je ne me souviens pas
H/G1/068	
H/G1/128	octobre 2009
H/G1/110	Novembre 2009
H/G1/122	octobre 2010
H/G1/117	Novembre 2009
H/G1/023	
H/G2/017	
H/G2/042	mai 2009
H/G2/073	
H/G2/096	
H/G2/102	je ne me souviens plus peut-être 2009
H/G2/010	
H/G2/082	? (fin de distribution en pharmacie)
H/G2/016	
H/G2/021	je ne sais plus
H/G2/063	novembre 2009
H/G2/093	novembre 2009
H/G2/130	janvier 2011
H/G1/088	2009
H/G1/104	
H/G1/058	2006
H/G2/136	2008
H/G2/039	octobre 2009
H/G2/077	?
H/G2/045	au moment où les médias ce sont emparés de l'affaire
H/G2/099	janvier 2010
H/G2/135	Novembre 2009
H/G2/103	
H/G1/051	
H/G2/007	
F/G1/001	novembre 2009
F/G1/005	novembre 2009
F/G1/049	septembre 2009
F/G1/032	2009 ?
F/G1/036	juillet 2009
F/G1/055	2009
F/G1/052	octobre 2009 TROP TARD
F/G1/124	octobre 2007
F/G1/078	septembre 2009
F/G1/002	je ne m
F/G1/056	fin octobre 2009
F/G1/064	
F/G1/028	
F/G1/018	mars 2011
F/G1/034	décembre 2009
F/G1/035	2010
F/G1/053	
F/G1/047	novembre 2009

F/G1/019	début 2010
F/G1/066	2009
F/G1/067	j'ai oublié
F/G1/070	
F/G1/050	
F/G1/085	2009
F/G1/084	2009
F/G1/118	2009
F/G1/125	mars 2009
F/G1/116	septembre 2009
F/G1/126	Novembre 2009
F/G1/119	2009
F/G1/120	avril 2008
F/G1/006	j'ai suivi l'affaire dès le début
F/G1/086	novembre 2009
F/G1/112	janvier 2011
F/G1/106	aucun souvenir j'étais trop angoissé par ma pathologie
F/G1/109	
F/G1/012	je ne sais plus
F/G1/127	
F/G2/061	
F/G2/020	avril 2005
F/G2/011	novembre 2009
F/G2/041	
F/G2/057	
F/G2/094	
F/G2/095	Mars 2009
F/G2/100	
F/G2/07§	septembre 2011
F/G2/132	très tard après la prise de Mediator
F/G2/003	(septembre 1993)
F/G2/038	janvier 2010
F/G2/129	début 2013
F/G2/004	(vide)
F/G2/081	
F/G2/098	
F/G2/101	j'ai pris le Mediator jusqu'à son retrait
F/G2/044	aout 2009 (il me semble)
F/G2/083	2009
F/G1/046	je ne me rappelle plus
F/G1/048	
F/G1/024	
F/G1/037	30 novembre 2009
F/G1/107	début 2013
F/G1/114	Novembre 2009
F/G1/029	
F/G1/033	juillet 2010
F/G1/054	
F/G1/060	
F/G1/087	je ne sais plus
F/G1/091	
F/G1/071	2009

F/G1/111	2011 ?
F/G1/121	Novembre 2009
F/G1/123	
F/G1/108	2009
F/G1/059	
F/G1/079	novembre 2009
F/G1/031	octobre 2009
F/G1/080	
F/G1/105	
F/G1/115	je ne m'en rappelle pas
F/G1/069	novembre 2009
F/G1/027	
F/G1/113	Novembre 2009
F/G1/025	
F/G1/026	octobre 2009
F/G1/030	2009
F/G2/134	je ne me souviens plus
F/G2/062	
F/G2/009	juin 2010
F/G2/013	septembre 2009
F/G2/015	octobre 2007
F/G2/043	
F/G2/040	
F/G2/131	Novembre 2009
F/G2/089	
F/G2/090	novembre 2009
F/G2/074	désolée je ne m'en souviens plus je me rappelle juste que c'était quand tout le monde en parlait à la télé !
F/G2/075	
F/G2/092	janvier 2011
F/G2/097	septembre 2010
F/G2/133	je ne me souviens plus
F/G2/008	novembre 2009
F/G2/072	
F/G2/014	6 ans
F/G1/022	novembre 2009

Annexe 10 : Questionnaire « Étude des pratiques en cardiologie »

Généralités sur le praticien

1 Informations générales

2 En quelle année avez-vous obtenu votre CES ou DES? *

Veuillez écrire votre réponse ici : _ _ _ _

Exemple : 1970

3 Dans quelle Université avez-vous obtenu votre CES ou DES? *

Veuillez écrire votre réponse ici :

Exemple : Université de Strasbourg

4 Quel est votre parcours de formation? *

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ CES ou DES
- ☐ Chef de clinique
- ☐ Praticien hospitalier
- ☐ Praticien hospitalo-universitaire

5 Aujourd'hui, vous exercez en tant que : *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Praticien en ville
- ☐ Praticien en ville et hospitalier/clinique
- ☐ Praticien hospitalier/clinique (PH)
- ☐ Praticien hospitalo-universitaire (MCU-PH / PU-PH)

Faites le commentaire de votre choix ici :

6 Dans une ville de : *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ - 200 000 habitants
- ☐ + 200 000 habitants

7 Dans quel département exercez-vous? *

Veuillez écrire votre réponse ici : ____

Exemple : 67

8 Avez-vous une pratique d'expert judiciaire agréé ?

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

9 Formation continue

10 Dans le cadre de votre formation post-universitaire, quel type de littérature consultez-vous?*

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent
Publications scientifiques				
Revues médicales de Sociétés Savantes				
Revues médicales distribuées par les laboratoires pharmaceutiques				
Prescrire				
Autre type de revues				

11 Quelles autres revues consultez-vous?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « souvent » ou « très souvent » pour « autre type de revue».

Veuillez écrire votre réponse ici :

12 Dans le cadre de votre formation post-universitaire, vous assistez à des formations organisées par : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent
La Société Française de Cardiologie				
Des Organismes professionnels				
Des Facultés de Médecine				
Des laboratoires pharmaceutiques				

13 Environ combien de Congrès suivez-vous par an? *

Veuillez écrire votre réponse ici :

14 Combien de ces congrès sont pris en charge par un laboratoire pharmaceutique ?*

Veuillez écrire votre réponse ici :

15 Participez-vous comme intervenant à des enseignements post-universitaires organisés par des laboratoires pharmaceutiques ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

16 Combien de visites par des laboratoires pharmaceutiques recevez-vous par semaine ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ De 0 à 3
- ☐ De 4 à 6
- ☐ Plus de 6

17 Participez-vous à des essais cliniques organisés par : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent
L'industrie pharmaceutique				
Un partenaire institutionnel (PHRC etc.)				

18 Quelle est votre perception générale de l'industrie pharmaceutique ?

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Confiance
- ☐ Confiance conditionnelle
- ☐ Information à contrôler
- ☐ Critique
- ☐ Indifférent
- ☐ Autre:

La consultation

19 Généralités

20 Pouvez-vous évaluer combien de consultations vous effectuez en moyenne lors d'une semaine normale d'activité?*

Veuillez écrire votre réponse ici :

21 Durant une consultation normale, comment est généralement réparti le temps entre (merci d'indiquer la durée en minutes): *

Veuillez écrire votre (vos) réponse(s) ici :

Discussion	
Examen	
Echographie	
Analyses médicales	
Prescription	
Autre	

22 Merci de préciser ce qui entre pour vous dans la catégorie "autre" :

Veuillez écrire votre réponse ici :

23 Quelle est la place que vous accordez à la sémiologie?

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Faible
- ☐ Moyen
- ☐ Important
- ☐ Très important

Faites le commentaire de votre choix ici :

24 Examen clinique

25 *Médication*

26 Prenez-vous systématiquement connaissance du traitement usuel de vos patients?*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Cela dépend

27 D'une manière générale, à quel moment de la consultation posez-vous cette question?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » ou « cela dépend des cas » à la question 26

Veuillez choisir au plus 2 réponses :

- ☐ Au début de la consultation
- ☐ Durant la discussion
- ☐ Après l'examen clinique
- ☐ À la fin de la consultation
- ☐ Autre:

28 Demandez-vous à voir l'ordonnance de vos patients? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » ou « cela dépend des cas » à la question 26

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

29 Si le patient déclare ne pas prendre de médicament, reposez-vous la question par la suite? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » ou « cela dépend des cas » à la question 26.

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

30 *Echocardiographie*

31 Pratiquez-vous des échocardiographies ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si « oui », merci de répondre aux questions 32 à 39, si « non » merci d'aller directement à la question 40.

32 Depuis quelle année pratiquez-vous des échocardiographies? *

Veuillez écrire votre réponse ici :

33 Lors d'une semaine normale de consultation, en moyenne, combien faites-vous d'échocardiographies ? *
Veuillez écrire votre réponse ici :

34 Pouvez-vous estimer le pourcentage de consultations où vous effectuez une échographie ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Entre 0 et 20 %
- ☐ Entre 20 et 40 %
- ☐ Entre 40 et 60 %
- ☐ Entre 60 et 80 %
- ☐ Entre 80 et 100 %

35 Sur quelles bases décidez-vous de pratiquer ce type d'examen ?
Veuillez écrire votre réponse ici :

36 Enregistrez-vous les échographies que vous pratiquez ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :
Oui
Non

37 Faites-vous un compte rendu systématique à la suite de cet examen? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui, mais vous n'avez pas de trame type de compte rendu
- ☐ Oui et vous avez une trame type de compte rendu
- ☐ Non

38 Vos comptes-rendus sont-ils archivés? *
Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « Oui, mais vous n'avez pas de trame type de compte rendu » ou « Oui et vous avez une trame type de compte rendu »
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

39 Faites-vous un compte-rendu succinct dans le courrier de consultation? *
Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « Oui, mais vous n'avez pas de trame type de compte rendu » ou « Oui et vous avez une trame type de compte rendu »
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

Le diagnostic

40 Quelles sont les pathologies cardiaques diagnostiquées à l'échocardiographie les plus fréquentes?

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Exceptionnel	Rare	Assez fréquent	Fréquent
Cardiopathies congénitales				
Insuffisance cardiaque				
Trouble du rythme				
Valvulopathies				

41 Parmi les pathologies cardiaques que vous diagnostiquez, quelle est la part de valvulopathies ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Entre 0 et 20 %
- ☐ Entre 20 et 40 %
- ☐ Entre 40 et 60 %
- ☐ Entre 60 et 80 %
- ☐ Entre 80 et 100 %

42 Combien de pathologies valvulaires voyiez-vous lors d'une semaine normale de consultation avant 2009? *

Veuillez écrire votre réponse ici :

43 Avez-vous l'impression d'une augmentation de valvulopathies par rapport à ce que vous constatiez avant 2009 ?*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui manifestement
- ☐ Plutôt oui
- ☐ Plutôt non
- ☐ Non manifestement
- ☐ Ne sais pas

Faites le commentaire de votre choix ici :

44 Parmi les valvulopathies quel pourcentage représentent : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Moins de 20 %	Entre 20 et 50 %	Entre 50 et 80 %	Plus de 80 %
Les insuffisances valvulaires mineures				
Les insuffisances valvulaires majeures				

45 Quel suivi effectuez-vous lorsque vous découvrez une valvulopathie? *

Cochez la ou les réponses:

	Suivi à 6 mois	Rendez-vous 1 an	Bilan complémentaire	Autre

		après	immédiat	
Valvulopathies mineures				
Valvulopathies majeures				

46 Merci de préciser votre réponse

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « autre »

Veuillez écrire votre réponse ici :

47 Quels types de valvulopathies sont les plus fréquentes selon votre expérience personnelle?

48 Insuffisances mitrales : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Exceptionnel	Rare	Assez fréquent	Fréquent
Fonctionnelles ou Physiologiques				
Dystrophiques / Prolapsus valvulaire (maladie de Barlow)				
Rhumatismales				
Endocardites infectieuses				
Ischémiques				
Par calcification de l'anneau mitral				
Atypiques				
Autre				

49 Quels autres types d'insuffisances mitrales ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies Si « assez fréquent » ou « fréquent » pour « autre »

Veuillez écrire votre réponse ici :

50 Insuffisances aortiques : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Exceptionnel	Rare	Assez fréquent	Fréquent
Fonctionnelles ou Physiologiques				
Dystrophiques et/ou Dégénératives				
Rhumatismales				
Endocardites infectieuses				
Sur bicuspidie				
Congénitales				
Dissections / Post-traumatique				
Atypiques				
Autre				

51 Quels autres types d'insuffisances aortiques ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « assez fréquent » ou « fréquent » pour « autre »
Veuillez écrire votre réponse ici :

52 Insuffisances tricuspidiennes : *
Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Exceptionnel	Rare	Assez fréquent	Fréquent
Fonctionnelles ou Physiologiques				
Rhumatismales				
Endocardites infectieuses				
Prolapsus valvulaire tricuspidien				
Tumeurs carcinoïdes				
Atypiques				
Autre				

53 Quels autres types d'insuffisances tricuspidiennes ?
Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « assez fréquent » ou « fréquent » pour « autre »
Veuillez écrire votre réponse ici :

54 Quelle est la fréquence de diagnostic étiologique douteux pour les valvulopathies ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ De 0 à 2 cas sur 10
- ☐ De 2 à 5 cas sur 10
- ☐ De 5 à 8 cas sur 10
- ☐ Ne sais pas

55 En cas de doute étiologique, avez-vous un confrère référent ? *
Veuillez choisir au plus 2 réponses :

- ☐ En cabinet
- ☐ À l'hôpital
- ☐ Non vous n'en avez pas

Autre:

56 D'une manière générale, avant 2009 / 2010 quelles causes pouvait-on évoquer en cas d'insuffisances mitrales de type restrictif ? *
Veuillez écrire votre réponse ici :

57 Avant 2009, vous est-il arrivé de solliciter un autre avis devant un tableau d'insuffisance mitrale "restrictive" d'interprétation difficile ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Jamais

- ☐ Rarement
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

58 Lorsque vous évoquiez une origine rhumatismale, que cherchiez-vous pour étayer ce diagnostic ?
Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Rien de particulier
- ☐ Si le patient avait présenté un rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance
- ☐ Si le patient avait eu des angines à répétition

Autre:

59 Pensez-vous qu'une valvulopathie rhumatismale peut être une insuffisance restrictive "pure" (c'est-à-dire sans rétrécissement valvulaire significatif associé) ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

60 Le fait qu'il y ait des calcifications est-il un élément important pour orienter le diagnostic ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui manifestement
- ☐ Plutôt oui
- ☐ Plutôt non
- ☐ Non manifestement
- ☐ Ne sais pas

Faites le commentaire de votre choix ici :

61 Évoquiez-vous parfois une possible cause médicamenteuse devant une valvulopathie atypique / inexpliquée ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

62 Selon vous, était-il possible de détecter des pathologies valvulaires médicamenteuses avant 2009?
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

Faites le commentaire de votre choix ici :

Valvulopathies médicamenteuses

63 Connaissiez-vous l'Isoméride avant 2009? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

64 Quand avez-vous eu connaissance des complications cardiovasculaires de l'Isoméride? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Avant son retrait en 1997
- ☐ Au moment de son retrait en 1997
- ☐ Entre 1997 et 2009
- ☐ Seulement après 2009

65 Aviez-vous entendu parler du retrait de l'Isoméride ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

66 Selon vous, pourquoi l'Isoméride a été retiré du marché? *

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Car il causait de l'HTAP (Hypertension Artérielle Pulmonaire)
- ☐ Car il causait des valvulopathies
- ☐ Ne sais pas

Autre:

67 Avez-vous évoqué devant une valvulopathie un possible lien avec un médicament avant 2009? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

68 Selon vous, quels médicaments pouvaient être incriminés dans un tel cas?

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Uniquement l'Isoméride
- ☐ Une combinaison avec d'autres médicaments
- ☐ Ne sais pas

Autre:

69 Selon vous, quels pays ont été les plus concernés par les valvulopathies dues à l'Isoméride ? *

Veuillez choisir au plus 3 réponses :

- ☐ Les Etats-Unis
- ☐ L'Europe

- ☐ La France

70 Parmi vos patients, quel pourcentage de vos patients représentent : *

Cochez la ou les réponses:

	Moins de 20%	De 20 à 50%	De 50 à 80 %	Plus de 80 %
Les patients diabétiques				
Les patients hypertriglycéridémiques				
Les patients obèses				

71 Aviez-vous des patients sous Mediator? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

72 Combien de patients environ ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :si « oui » à la question 71.

Veuillez écrire votre réponse ici :

73 Avant le retrait du Mediator, quelle était votre perception concernant ce médicament ? *

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ C'était un médicament anodin
- ☐ C'était un médicament utile
- ☐ C'était un médicament mal employé
- ☐ C'était un médicament inutile
- ☐ C'était un médicament dangereux
- ☐ Vous ne le connaissiez pas

Autre:

74 Connaissiez-vous les indications de prescription du Mediator lors de son retrait ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

75 Quelles étaient les indications du Mediator ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 75.

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Hyperuricémie
- ☐ Hypertriglycéridémie
- ☐ Hypercholestérolémie
- ☐ Diabète
- ☐ Surpoids

☐ Ne sais pas

Autre:

76 Pour vous, ce médicament avait-il une parenté particulière avec d'autres médicaments ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

☐ Oui

☐ Non

77 Avec quels médicaments avait-il une parenté ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 76.

Veuillez écrire votre réponse ici :

78 Aviez-vous déjà été amené à interrompre des prescriptions de Mediator avant 2009 ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

☐ Oui

☐ Non

79 Pour quelle(s) raison(s) avez-vous été amené à interrompre des prescriptions de Mediator ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui »

Veuillez écrire votre réponse ici :

80 Concernant ce médicament, avez-vous : *

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Oui	Incertain	Non
Prescrit du Mediator			
Represcrit du Mediator			
Prolongé une ordonnance de Mediator			

81 Le retrait du Mediator a-t-il eu des conséquences sur votre pratique ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

☐ Oui manifestement

☐ Plutôt oui

☐ Plutôt non

☐ Non manifestement

☐ Ne sais pas

Faites le commentaire de votre choix ici :

82 De quel ordre ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui manifestement » ou « plutôt oui » à la question 81.

Veuillez écrire votre réponse ici :

83 Avez-vous été informé concernant son retrait ? *

Cochez la ou les réponses:

	Pas du tout	Peu	Assez	Beaucoup
Par des revues scientifiques				
Par la presse généraliste				
Par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé				
Par des congrès de cardiologie				
Par le laboratoire				

84 Combien de formulaires de l'AFSSAPS concernant le signalement des effets indésirables du Mediator avez-vous remplis? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Moins de 5
- ☐ Entre 5 et 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Plus de 20

85 Combien de temps vous prend le remplissage du formulaire de l'AFSSAPS concernant le Mediator ?*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Entre 5 et 10 minutes
- ☐ Entre 10 et 15 minutes
- ☐ Entre 15 et 30 minutes
- ☐ Plus de 30 minutes

86 Avez-vous rencontré des difficultés en remplissant les formulaires de l'AFSSAPS concernant le Mediator ?

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Jamais
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

87 Procédez-vous à un suivi particulier de vos patients exposés au Mediator ?*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Cela dépend des patients

88 Quels sont selon vous les critères d'imputabilité du Mediator concernant les valvulopathies?

Veuillez écrire votre réponse ici :

89 Avez-vous repris certains de vos dossiers ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 71

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

90 Combien environ ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « oui » à la question 89.

Veuillez écrire votre réponse ici :

91 Combien de temps vous prend la gestion du dossier d'un patient ayant consommé du Mediator ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 71.

Veuillez écrire votre réponse ici :

92 Avez-vous effectué des dépistages ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

93 Combien environ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « oui »

Veuillez écrire votre réponse ici :

94 Avez-vous diagnostiqué des valvulopathies médicamenteuses éventuellement imputables au Mediator ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

95 Combien environ ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « oui »

Veuillez écrire votre réponse ici :

96 À quel stade ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 94.

Cochez la ou les réponses :

	Pas du tout	Peu	Moyennement	Beaucoup
Grade 1				
Grade 2				
Grade 3				
Grade 4				

97 Quelle a été votre démarche de prise en charge ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui » à la question 94.
Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Jamais	Rarement	Souvent	Très souvent
Vous demandez un second avis				
Vous faites un examen complémentaire				
Vous en discutez avec des collègues				
Vous recherchez des informations				

98 Avez-vous eu l'occasion de voir une pièce opératoire dans le cadre d'une chirurgie valvulaire ou d'une autopsie ?*
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

99 Pensez-vous que certains cardiologues ont pu attribuer des valvulopathies potentiellement dues au Mediator à d'autres causes de valvulopathies? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui manifestement
- ☐ Plutôt oui
- ☐ Plutôt non
- ☐ Non manifestement
- ☐ Ne sais pas

100 Lesquelles ? *
Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui manifestement » ou « Plutôt oui »
Veuillez écrire votre réponse ici :

101 Et concernant votre pratique, pensez-vous avoir attribué des valvulopathies potentiellement dues au Mediator à d'autres causes de valvulopathies ? *
Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui manifestement
- ☐ Plutôt oui
- ☐ Plutôt non
- ☐ Non manifestement
- ☐ Ne sais pas

102 Lesquelles ? *
Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :Si « oui manifestement » ou « Plutôt oui »
Veuillez écrire votre réponse ici :

103 L'affaire du Mediator rend-t-elle plus difficile vos relations avec certains de vos patients? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui manifestement
- ☐ Plutôt oui
- ☐ Plutôt non
- ☐ Non manifestement
- ☐ Ne sais pas

104 Dans quelle mesure cela rend plus difficile vos relations avec certains de vos patients ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « oui manifestement » ou « Plutôt oui »

Veuillez écrire votre réponse ici :

105 Comment considérez-vous vos relations avec les agences que vous côtoyez (comme l'AFSSAPS ou la CNAM) ?*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Confiance
- ☐ Indifférence
- ☐ Méfiance
- ☐ Vous ne savez pas

106 Selon vous, l'affaire du Mediator est d'abord une affaire : *

Cochez la ou les réponses:

	Pas importante	Peu importante	Pas assez importante	Moyennement importante	Importante	Exagérée	Sans avis
Médiatique							
Sanitaire							

107 Avez-vous eu connaissance du fonds d'indemnisation des victimes ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

108 Avez-vous été amené à rédiger des comptes-rendus suggérant un possible lien de causalité entre une valvulopathie et le Mediator ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

109 Préférez-vous ne pas vous prononcer et adresser le patient à une équipe ou un cardiologue référent ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies : Si « non »

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

110 Pour vous qui est responsable du scandale du Mediator ? *

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ L'Etat
- ☐ L'AFSSAPS
- ☐ Le laboratoire Servier

Autre:

111 Pour vous qui devrait indemniser les victimes ? *

Choisissez toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ L'État
- ☐ L'AFSSAPS
- ☐ Le Laboratoire Servier

Autre:

112 Faut-il selon vous indemniser toutes les victimes (notamment dans le cas de valvulopathies minimes) ?

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

113 Vos remarques, vos commentaires :

Veuillez écrire votre réponse ici :

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire!
Bonne journée!

Annexe 11 : Courriers d'accompagnement du questionnaire « Étude des pratiques en cardiologie »

Version électronique pour les demandes de diffusion via les réseaux professionnels :

Objet : Renseignements pour une enquête dans le cadre d'une thèse
Bonjour,
Dans le cadre de ma thèse, je cherche à contacter des cardiologues. Vous serait-il possible de diffuser le message ci-dessous à vos adhérents qui contient le lien vers le questionnaire ainsi que les explications concernant ma démarche.
Bien cordialement,
Solène Lellinger

Enquête sociologique sur les pratiques des cardiologues en France

Bonjour,

Je me permets de vous solliciter afin de consacrer 15 minutes de votre temps afin de contribuer à une enquête sur les pratiques des cardiologues en France et leur perception de "l'affaire du Mediator". Je prépare actuellement une thèse en Épistémologie et Histoire des Sciences à l'Université de Strasbourg. Le but de ce travail et du questionnaire (disponible à l'adresse suivante : http://www3.misha.fr/index.php?sid=37471&lang=fr) consiste à mieux connaître les pratiques des cardiologues en France aujourd'hui, leur perception d'une affaire médicamenteuse qui les a mobilisés massivement et rapidement notamment dans le cadre de la gestion de l'affaire par l'AFSSAPS après le retrait du médicament et les retombés sur leur pratique quotidienne exigeante.
Cela représenterait pour moi une aide substantielle afin de mener à bien ce travail. Je suis évidemment à votre disposition pour toute question éventuelle. N'hésitez pas à diffuser cette demande auprès de votre réseau.

Bien cordialement,
--
Solène Lellinger
Doctorante en Epistémologie et Histoire des Sciences
Laboratoire Sociétés, Acteurs, Gouvernement en Europe (SAGE) UMR 7363

Version électronique pour diffusion directement aux cardiologues :

Objet : Enquête sur les pratiques des cardiologues

Bonjour,

Je me permets de vous solliciter afin de consacrer 15 minutes de votre temps afin de contribuer à une enquête sur les pratiques des cardiologues en France et leur perception de "l'affaire du Mediator". Je prépare actuellement une thèse en Epistémologie et Histoire des Sciences à l'Université de Strasbourg. Le but de se travail et du questionnaire (disponible à l'adresse suivante : http://www3.misha.fr/index.php?sid=37471&lang=fr) consiste à mieux connaître les pratiques des cardiologues en France aujourd'hui, leur perception d'une affaire médicamenteuse qui les a mobilisés massivement et rapidement notamment dans le cadre de la gestion de l'affaire par l'AFSSAPS après le retrait du médicament et les retombés sur leur pratique quotidienne exigeante.

Cela représenterait pour moi une aide substantielle afin de mener à bien ce travail.

Je suis évidemment à votre disposition pour toute question éventuelle. N'hésitez pas à diffuser cette demande auprès de votre réseau.

Bien cordialement,
--
Solène Lellinger
Doctorante en Epistémologie et Histoire des Sciences
Laboratoire Sociétés, Acteurs, Gouvernement en Europe (SAGE) UMR 7363

Version papier pour diffusion par voie postale (appuyée par Christian Bonah mon directeur de thèse) :

Faculté de médecine

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Strasbourg, le 20 avril 2012

Jean Sibilia
Doyen

Gilbert Vicente
Chef des Services Administratifs

Christian Bonah
Président du Département d'Histoire et de Philosophie des Sciences de la Vie et de Santé
DHVS
bonah@unistra.fr
☎ (33) 03 68 85 40 93

Anne Rasmussen
M.C.U
anne.rasmussen@unistra.fr
☎ (33) 03 68 85 40 96

Affaire suivie par
Thérèse Vicente
Secrétariat
☎ (33) 03 68 85 40 78
dhvs@unistra.fr

Localisation
Institut d'Anatomie pathologique
Rez-de-chaussée
Hôpital Civil
1, place de l'Hôpital

Adresse postale
Faculté de médecine
Département d'Histoire et de la Philosophie des Sciences de la Vie et de la Santé et de Conservation du patrimoine et des Musées (DHVS)
4 rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cédex
http://dhvs.u-strasbg.fr/

Objet :
Enquête sociologique sur les pratiques des cardiologues en France et leur perception de « l'Affaire du Mediator »

Chère consœur, cher confrère,

Je me permets de vous solliciter afin de consacrer 15 minutes de votre temps afin de contribuer à une enquête sociologique sur les pratiques des cardiologues en France et leur perception de "l'affaire du Mediator". Madame Solène Lellinger prépare un travail de Master à l'université de Strasbourg que je dirige en tant que professeur de SHS en médecine. Il s'agit d'un travail totalement indépendant consacré à l'histoire des valvulopathies et de l'échographie cardiaque.

Le but de son travail et du questionnaire dont vous trouverez un exemplaire ci-joint consiste à mieux connaître les pratiques des cardiologues en France aujourd'hui, leur perception d'une affaire médicamenteuse qui les a mobilisés massivement et rapidement notamment dans le cadre de la gestion de l'affaire par l'AFSSAPS après le retrait du médicament et les retombées sur leur pratique quotidienne exigeante.

Je vous serai très reconnaissant si vous acceptez de répondre au questionnaire.
Il existe également une version du questionnaire en ligne à l'adresse suivante : http://www3.misha.fr/index.php?sid=37471

Cela représenterait une aide substantielle afin de mener à bien le travail de Madame Lellinger.

Je suis évidemment à votre disposition pour toute question éventuelle.

Confraternellement,

Professeur Christian Bonah

Solène Lellinger

Innovation thérapeutique et accident médicamenteux.

Résumé

Le retrait du Mediator®, médicament des Laboratoires Servier en vente de 1976 à 2009, s'effectue après l'identification de pathologies spécifiques des valves cardiaques : les valvulopathies médicamenteuses. Depuis, l'évènement est abordé sous l'angle du scandale médico-sanitaire, des défaillances du système de régulation et des méthodes d'influence d'un industriel sur des décideurs (politiques ou prescripteurs). Une procédure juridique pour établir des probables infractions aux lois pénales est en cours. Pour comprendre les origines et les conséquences de l'affaire du benfluorex – au-delà des champs de compétence juridiques et politiques – ce travail de thèse propose une analyse du processus de non-reconnaissance d'un effet indésirable grave d'un médicament pendant plus de 30 ans et surtout les effets de ce non-repérage sur ceux qui sont directement concernés : les personnes l'ayant consommé. À partir des données issues de deux enquêtes par questionnaire distinctes adressées l'une à des usagers du Mediator® et l'autre à des cardiologues notre travail établit six différentes « figures » théoriques et analytiques des personnes exposées à la molécule se trouvant au centre de notre enquête.

Mots-clés : Cardiologie et échocardiographie, Mediator, Médicament, Médecine et pratique médicale, Scandale sanitaire, Production du savoir médical, Victimes d'accidents médicamenteux, Expertise médicale

Résumé en anglais

The withdrawal of Mediator®, a drug sold by *Laboratoires Servier* between 1976 and 2009, occurred after specific pathologies of cardiac valves were identified: the drug induced valvular heart disease. Since then, the incident has been approached from the angle of health and medical scandal, regulation failure and the influence of an industrial company on decision makers (political figures or prescribers). A legal procedure to establish probable violations of criminal laws is under way. To understand the origins and consequences of the benfluorex affair - beyond the fields of legal and political jurisdiction - this thesis proposes an analysis of the process of non-recognition of a serious adverse side effect of a drug for over 30 years and, above all, the effects of this non-recognition on those directly concerned: the people having taken it. Using data from two separate surveys, one of Mediator® users and the other of French cardiologists, this study establishes six different theoretical and analytical "figures" of people exposed to the molecule at the center of the investigation.

Key-words: Cardiology and echocardiography, Mediator, Medication, Medical scandals, Medicine and medical practice, Production of medical knowledge, Victims of therapeutic injuries, Medical expertise