

Delphine Bauer
Ariane Puccini

MAUVAIS TRAITEMENTS

POURQUOI LES FEMMES
SONT MAL SOIGNÉES



Seuil

Mauvais traitements

DELPHINE BAUER & ARIANE PUCCINI

Mauvais traitements

Pourquoi les femmes
sont mal soignées

ÉDITIONS DU SEUIL
57, rue Gaston-Tessier, Paris XIX^e

ISBN 978-2-02-143349-4

© Éditions du Seuil, octobre 2020

Le Code de la propriété intellectuelle interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles L.335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

www.seuil.com

Avant-propos

« Je suis une collectionneuse. » Géraldine ne retient pas un petit rire nerveux et lance un regard amusé à la ronde. De chaque côté d'elle, sur la banquette de ce café où nous la rencontrons, ainsi qu'à ses pieds, de gros sacs de courses. À l'intérieur, des dossiers en carton et des livres rouges, épais comme des bottins. Elle se saisit de l'un d'eux, avec un air gourmand, et tourne les pages chargées de petits caractères serrés. « Celui-ci date de 1977. Je peux vous dire que, pour lui, j'ai fait grimper les enchères sur internet. » Dans un autre sac, elle sort l'édition de 1982 puis celle de 1976 et les empile sur la petite table de bistro, manquant de renverser au passage sa tasse de déca vide, avalé d'un trait il y a deux heures, au début de cette discussion. « Regardez celui-ci... en 1976, c'était vraiment "roule ma poule" pour tous les médicaments, pas une seule contre-indication ou d'effet indésirable ! La France était la risée des autres pays pour ça. De la pub pour les labos, rien de plus. Ça craignait... » Le nez dans les pages, elle se délecte, semble-t-il, de cet austère alignement de notices posologiques, de cet imposant ouvrage que tout bon médecin de famille se devait d'exposer sur les étagères de son cabinet médical, avant l'ère d'internet : le dictionnaire Vidal. La bible des médicaments, le recensement exhaustif de ce qu'il est possible de prescrire aux patients français, le dictionnaire des spécialités depuis 1914, précisant indication, dosage, posologie, voie d'administration... « Dans l'édition de 1977,

ils expliquent même en introduction que c'est enfin devenu un "vrai dictionnaire", du sérieux quoi. »

Du sérieux, donc, grâce à Jean-Pierre Bader, directeur de cabinet de Simone Veil, alors ministre de la Santé sous Valéry Giscard d'Estaing. Le pharmacologue avait obtenu de faire réformer le dictionnaire pour y voir figurer les effets secondaires et les contre-indications des médicaments. Car le Vidal était jusqu'en 1976 écrit sous la dictée des laboratoires pharmaceutiques, raconte la collectionneuse. « Et là, en 1977, vous voyez qu'ils ont eu chaud, se marre Géraldine qui agite des feuilles volantes glissées entre les pages. On dirait qu'ils ont mis des ajouts d'effets secondaires un peu en catastrophe cette année-là. »

Cette passion de Géraldine pour les dictionnaires Vidal peut paraître excentrique tant qu'on n'a pas pris le temps d'écouter son histoire. Depuis qu'on lui a diagnostiqué à 19 ans une tumeur au cerveau provoquant des crises d'épilepsie, sa vie, telle qu'elle nous la raconte ce soir de janvier, ressemble à une triste litanie de graves problèmes de santé, de prescriptions, d'effets secondaires, d'embrouilles médicales, d'invraisemblables coups du sort. Bien avant les Vidal, Géraldine a ainsi collectionné les notices de tous les médicaments anticonvulsivants qui lui ont été prescrits. « Je pense que je les ai tous essayés. » Elle fait mine de fanfaronner : « Les effets secondaires, ça me connaît ! »

Géraldine, abrutie par l'effet des médicaments, a lutté pour décrocher son DEUG à la fac d'anglais car il lui était parfois « impossible de tenir quatre heures éveillée sur une feuille de partiel ». Les traitements l'épuisent, elle maigrit, beaucoup, et ne pèse plus que 43 kg. « La seule explication des médecins était l'anorexie alors que je mangeais très bien. » Et malgré tout, les crises d'épilepsies se répètent – parfois six en une seule journée – jusqu'à ce qu'elle « négocie » avec un neurochirurgien de se faire opérer. « Je n'en pouvais plus des médicaments. »

L'intervention a enfin lieu et lui offre une première trêve. Une vie « normale » d'adulte débute : elle réussit à boucler des études

dans les ressources humaines, et à décrocher un premier emploi dans la banque. Au bout de six ans pourtant, les crises reprennent, et elle doit subir une nouvelle intervention chirurgicale. Géraldine se voit alors prescrire un traitement minimal. À 34 ans, elle apprend qu'elle est enceinte. Sa pilule contraceptive, qu'elle a prise scrupuleusement chaque jour, n'a pas fonctionné sous l'effet de son anticonvulsivant. Avec son conjoint, ils décident de garder l'enfant. À 26 semaines d'aménorrhée, elle accouche brutalement d'une petite fille. Grand prématuré, le bébé risque de souffrir de graves atteintes dont certaines pulmonaires. « Mon compagnon et moi décidons de ne pas maintenir notre fille en vie pour ne pas qu'elle souffre. »

Géraldine replonge dans le Vidal de 1976, à la lettre D, comme Distilbène. « Ah bien oui, évidemment, là non plus il n'y a rien... » Dans ces gros livres rouges, Géraldine semble relire sa propre histoire. L'exemplaire qu'elle feuillette a été publié deux ans après sa naissance. En 1974, quand la mère de Géraldine est enceinte d'elle, son médecin généraliste lui prescrit du diéthylstilbestrol (ou DES) commercialisé sous le nom de Distilbène, comme à 160 000 autres Françaises entre 1950 et 1977. Le médicament doit prévenir les fausses couches que la mère de Géraldine a déjà eues, à répétition. En 1977, le médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte en France (il l'était déjà en 1971 aux États-Unis). Et dès 1983, la gynécologue Anne Cabau révèle les effets du médicament sur les « filles DES », exposées *in utero* : risques de cancer de l'utérus et du sein accrus, malformations génitales entraînant une infertilité. « Vous avez un utérus typique des filles DES, lâche à Géraldine l'obstétricienne qui l'a accouchée en urgence quelques jours plus tôt. Votre col de l'utérus est trop petit, vous n'auriez jamais pu mener cette grossesse à terme, comme ça. Personne ne vous a prévenue ? » La trentenaire manque de tomber de sa chaise. Sa mère lui confirme alors qu'elle a bien pris la molécule quand elle l'attendait.

À ce moment du récit, Géraldine semble hésiter. La croit-on ? Elle sort alors des dossiers, des photocopies, des papiers administratifs de ses gros sacs de courses, et poursuit sans perdre le fil de son récit. On s'enfonce avec elle dans des épisodes encore plus rocambolesques, faits d'une nouvelle tentative de grossesse, de contractions anormales, de douleurs tues puis vite devenues insupportables, d'un obstétricien trop pressé de prendre un avion pour l'ausculter, d'un cerclage du col de l'utérus pour contenir son fœtus qui finit par céder, suivi d'une infection de la poche utérine, de saignements, de l'obligation de retourner au boulot malgré ses demandes de congés maternité (et alors que la loi le permet aux filles DES enceintes). Géraldine perd sa seconde fille, à 22 semaines d'aménorrhée. Un drame de plus qui ne stoppe pas la série des désastres : une nouvelle grossesse sous pilule, un avortement expédié lors de sa pause déjeuner, des dossiers médicaux bizarrement amincis ou noyés dans l'improbable inondation d'un sous-sol d'hôpital, et des batailles menées avec d'autres femmes dans des associations de « victimes de médicaments », le Réseau DES France dont elle est pendant trois ans administratrice puis représentante d'usager en milieu médical, et qui défend les femmes exposées au Distilbène *in utero*, l'Apesac aux côtés des mères épileptiques sous anticonvulsivants pendant leurs grossesses. Elle milite également auprès d'associations féministes notamment contre les violences gynécologiques.

Géraldine déroule les événements, résignée, elle finit par en rire par moments. « Vous n'allez pas me croire », dit-elle avant d'annoncer un prochain rebondissement. Aujourd'hui, Géraldine, 46 ans, a renoncé à avoir un enfant, redoutant les effets d'une stimulation hormonale préliminaire à une fécondation *in vitro*, craignant les risques de malformation et de développement de troubles autistiques sous anticonvulsivants, des conséquences du Distilbène sur la santé de ses propres enfants maintenant qu'il est établi que le médicament provoque des atteintes sur

la troisième génération. « Mais je vais bien, je dors bien, c'est peut-être ça l'avantage de se donner autant dans les associations de victimes », assure-t-elle.

Quelle probabilité avions-nous de rencontrer une femme qui a traversé autant de problèmes avec des médicaments alors que nous débutions tout juste notre enquête ? Une chance infime ? L'avenir nous a donné tort de croire cela. Elles s'appellent Marielle, Isabelle, Laurence, elles ont, elles aussi, accumulé des histoires d'intoxication, parfois sur plusieurs générations. Elles s'appellent aussi Marine, Emmanuelle, Solange, elles ont suivi une prescription, pris un médicament pour se soigner, mais leur vie a basculé. Une brisure bien souvent suivie ou accompagnée d'un mépris, parfois de maltraitances médicales, de précarité professionnelle, parfois de divorce, de solitude dans le combat et de partage avec d'autres victimes. Nous avons collecté ici leurs témoignages. Ces pages racontent par quels mécanismes elles en sont arrivées là, dans cette incroyable accumulation de malheurs.

À la lecture de l'ouvrage, il s'agira de regarder ce cachet, cette pilule, cette bouteille de sirop, rangés en bonne place dans nos armoires à pharmacie, pour ce qu'ils sont : non pas des objets neutres, censés tous nous soigner de la même manière, mais des produits pensés par les hommes, pour les hommes, et prescrits, commercialisés, encore aujourd'hui par une majorité d'hommes. Et quand ce sont les femmes qui les ingèrent, les bénéfices et les risques des médicaments ne sont plus les mêmes. Au-delà des différences biologiques qui sont étrangement occultées dans la conception des médicaments, c'est tout un système de santé, inscrit dans la société d'aujourd'hui, qui participe à ces inégalités qu'il faut examiner pour comprendre pareille coïncidence dans les vies de tant de femmes, cette plus grande toxicité des médicaments chez elles.

Il n'est pas question ici de remettre en cause l'utilité des médicaments, mais d'entrevoir des pistes d'amélioration d'une prise

MAUVAIS TRAITEMENTS

en charge de cette autre moitié de l'humanité que constituent les femmes. Et pas uniquement autour d'enjeux de santé reproductive à laquelle la santé des femmes est souvent réduite, mais dans tous les aspects de leur santé, à tous les âges de leur vie.

PREMIÈRE PARTIE

Donner corps à l'imperceptible

1

Si nombreuses... et pourtant invisibles

« Une coïncidence n'est qu'une explication qui attend son heure. »

Kate Atkinson, *La Souris bleue*.

« Oui, c'est vrai... maintenant que vous le dites... » Dans l'élégant cabinet parisien de l'avocat Charles Joseph-Oudin, un ange s'est invité dans la conversation. Il passe furtivement, laissant cet avocat, spécialisé dans la défense des victimes des effets secondaires des médicaments, tout à sa réflexion. Quel étrange hasard. Quelle évidence, en fait. Elle s'étalait pourtant quotidiennement sous ses yeux, posée là sur les étagères de son bureau : plusieurs milliers d'imposants dossiers barrés de lettres capitales, formant le nom des plaignants. Des plaignantes, plus précisément, dans la très grande majorité des cas. Il n'avait jamais vraiment porté attention à cette coïncidence. Elle n'avait jamais suscité, jusqu'à cet après-midi d'automne 2017, lorsque nous commençons cette enquête et, huit années après qu'il a défendu ses premières affaires, le moindre étonnement de sa part. L'avocat semble presque contrarié que cet état de fait lui soit passé sous le nez et qu'il le nargue ce jour-là sans qu'il puisse l'expliquer. Pourquoi la majorité de ses clients sont-ils des femmes ? Et dans un sursaut, son visage s'éclaire. « Parce que beaucoup d'affaires que je défends sont

liées à des médicaments qui ne sont destinés qu'à des femmes », lâche-t-il, soulagé d'avoir trouvé une explication, et peut-être, d'avoir évacué toute idée de complot ourdi contre les femmes par l'industrie pharmaceutique ou même par les hommes qui restent majoritaires parmi les médecins, pharmaciens et chercheurs. Si les femmes forment le gros des bataillons des victimes des effets secondaires des médicaments, c'est simplement une affaire de probabilité, pense-t-il : elles consomment plus de médicaments, il serait donc logique qu'elles en soient les premières victimes. Pourtant le constat embarrasse toujours l'avocat, à moitié convaincu par sa propre analyse. « C'est vrai, les femmes restent les plus exposées », ajoute-t-il.

Chez Georges-Alexandre Imbert, président de l'Association d'aide aux victimes des accidents des médicaments (AAAVAM) en revanche, pas une once d'hésitation : « Oh oui, elles sont nettement plus nombreuses que les hommes parmi nos adhérents ! » Parole d'expert. L'homme a déjà vu passer des milliers de dossiers de victimes, pendant toutes ces années de batailles judiciaires pour faire reconnaître leurs préjudices. Dans un appartement envahi de dossiers médicaux venus de toute la France, il poursuit sa croisade, inlassablement, quand d'autres, à son âge, profiteraient d'une paisible retraite. Un engagement personnel, dévoué à ces milliers de petits David, face aux très puissants Goliath industriels. Pour celles qui représentent 70 % des effectifs de l'association et qu'il aide sans relâche, il a pourtant ce mot qu'il lance, mi-goguenard mi-sérieux : « Vous savez, les femmes ont tendance... un peu... comment dire... à être hypocondriaques, à se plaindre plus facilement que les hommes. »

Puis l'idée fait son chemin, à l'autre bout de la ligne téléphonique, avant qu'il n'ajoute : « Remarquez, je vais vous dire, je suis convaincu que ma mère, elle-même, a été victime d'un médicament, il y a quarante ans. Une mort subite à la suite de la prise d'un antihypertenseur. Personne n'a pu l'expliquer, mais je pense que c'est à cause du médicament. »

« Mais dis donc Annie, tu te rends compte ? Mediator : des femmes. Levothyrox : des femmes. Prothèse PIP : des femmes... Je n'avais jamais fait attention ! » Gérard Bapt, cardiologue, ancien député de Haute-Garonne et premier responsable politique à avoir soulevé l'affaire du Mediator, en tomberait presque des nues. Il est pourtant un observateur averti des récents scandales sanitaires, notamment pour avoir été membre du groupe d'étude « Santé environnementale » qu'il présidait à l'Assemblée nationale. Mais il n'avait jamais prêté attention à l'étonnant dénominateur commun à toutes ces affaires : les femmes. Dodelinant de la tête, prenant à témoin sa voisine de café où nous le rencontrons, il n'en revient pas.

Quelques semaines plus tard, nous le retrouvons à nouveau pour poursuivre notre échange. Visiblement tarauté par ce constat, l' élu lâche : « J'ai eu beau chercher une seule affaire qui n'ait concerné que les hommes, je ne vois pas. » Il en existe pourtant une, celle mettant en cause le Propecia (Finasteride), un traitement contre la calvitie qui causerait des dépressions voire des idées suicidaires. Il a été prescrit à 30 000 hommes en France. Une très regrettable goutte d'eau face, cependant, au déferlement des médicaments dont les effets secondaires n'ont concerné que les femmes.

« À toute première vue, ma première réaction : ça nous étonne cette proportion de femmes... que ce soit aussi disproportionné. Mais on n'a pas pris le temps de consulter la littérature. La question se pose », admet Bruno Toussaint, directeur de la rédaction de la revue *Prescrire*. Même au sein de cette rédaction reconnue pour son regard critique sur l'industrie pharmaceutique, la question alerte sans avoir fait l'objet de recherche.

De toute part, la présence des femmes comme principales victimes des effets secondaires désarçonne malgré les évidences. De ces constats, en France, découlent des interrogations laissées jusqu'ici sans réponses. C'est un phénomène bien souvent invisible, y compris pour les associations de victimes, avocats, chercheurs et médecins que nous avons interrogés, malgré la

couverture médiatique de ces affaires : les « patients » ou les « victimes », évoqués par les autorités sanitaires ou dans les médias, cachent bien souvent une majorité de patientes qui subissent en plus grand nombre les effets secondaires des médicaments. Et pour s'en convaincre, il suffit déjà de faire un retour en arrière, sur les soixante dernières années pendant lesquelles a éclos une industrie pharmaceutique prospère, en même temps que de nombreux scandales sanitaires. Des plus anciennes aux plus récentes en passant par les plus retentissantes, les plus grandes affaires impliquant des médicaments ont ainsi touché, en premier lieu, des femmes, majorité silencieuse des victimes en France.

L'actualité n'en finit pourtant plus d'égrainer les scandales pharmaceutiques et quasiment à chaque fois, la proportion des femmes parmi les victimes devrait affoler les autorités ou la communauté scientifique.

Prenons la polémique la plus récente, celle de l'Androcur. Ce traitement hormonal est suspecté de provoquer des tumeurs au cerveau, qui peuvent se révéler cancéreuses dans environ 20 % des cas, mais dont le traitement par chirurgie n'est pas sans conséquences. Prescrit depuis 1980 contre l'hirsutisme et dans le traitement du cancer de la prostate, mais aussi hors AMM (autorisation de mise sur le marché) contre l'alopecie, l'acné ou encore comme contraceptif, le scandale n'éclate qu'aujourd'hui. 80 % des patients qui se sont vu prescrire ce médicament étaient des femmes, alors que le médicament était à son origine conçu pour soigner les hommes.

Quelques mois plus tôt, le scandale du Levothyrox constitue un autre exemple frappant, soulevant les protestations de milliers de patients sur les réseaux sociaux et à travers toute la France. Le changement de formule du médicament, fin mars 2017, prescrit en cas d'hypothyroïdie, provoquerait de nombreux effets secondaires (grande fatigue, perte de cheveux, douleurs musculaires, troubles digestifs) et parfois engendrerait des conséquences plus graves. En effet, les associations de malades considèrent que le

changement de formule a causé 14 morts. Ce qu'a démenti la ministre de la Santé d'alors, Agnès Buzyn, en estimant que le lien de causalité n'avait pas été établi. En attendant, parmi les victimes de ces effets qui rendent parfois la vie littéralement insupportable, 85 % sont des femmes, selon la Direction générale de la santé¹.

Il y a plus de dix ans, une autre affaire, sans doute la plus médiatisée de cette dernière décennie, secouait les autorités sanitaires françaises : celle du Mediator. Le médicament a été prescrit entre 1976 et 2009 à des malades du diabète... et dans une vaste majorité des cas à des patientes. Une note de la CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) de novembre 2010 parle de 72 % de patientes². Parmi elles, de nombreuses femmes y ont eu recours comme coupe-faim, loin de son usage thérapeutique d'antidiabétique. Pour avoir cherché à perdre, pour certaines, quelques kilos superflus, elles ont été exposées à des effets secondaires quelquefois graves, le Mediator provoquant des maladies cardiaques, parfois mortelles, comme les valvulopathies et des hypertensions pulmonaires artérielles. Au total, le médicament aurait pu tuer entre 1 300 et 1 800 personnes en France, selon le rapport de l'expertise judiciaire sur le Mediator³.

Thalidomide et Distilbène : ces deux molécules ont laissé leur trace dans les annales du médicament et ont donné naissance, ou profondément réformé, la pharmacovigilance moderne tant à chaque fois le traumatisme a été grand. Le Thalidomide, cet

1. Direction générale de la santé, Communiqué de presse, « Comité de suivi des médicaments à base de levothyroxine », cinq médicaments sont désormais disponibles en France pour les patients, 2 mai 2018.

2. A. Weill, M. Païta, P. Tuppin, M. Piolot, « Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès », Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, rapport du 29 septembre 2010, adressé à l'Afssaps le 28 septembre 2010.

3. « Le Mediator aurait fait jusqu'à 1 800 morts », AFP, 12 avril 2013.

antinauséux prescrit partout dans le monde (sauf en France, pour des raisons de lenteur administrative) aux femmes enceintes entre 1957 et le début des années 1960, comme le Distilbène, dans les années 1970, censé empêcher les fausses couches et les nausées pendant la grossesse, ont ainsi donné leur nom à des générations de victimes. Car les femmes à qui ont été prescrits ces médicaments ont exposé *in utero*, sans le savoir, leurs bébés à ces molécules nocives. Aujourd'hui, le risque d'un empoisonnement du fœtus est toujours d'actualité, avec l'affaire de la Dépakine, cet anticonvulsivant administré à des femmes bipolaires ou épileptiques depuis 1967, qui ont donné naissance à des enfants présentant des troubles cognitifs ou autistiques.

Autre affaire retentissante : le Vioxx. Un antidouleur délivré entre 1999 et 2004 qui présentait le bénéfique, par rapport aux molécules déjà sur le marché, de ne pas provoquer d'ulcères gastriques. Le médicament mis sur le marché en un temps record, aussi bien aux États-Unis qu'en France, aurait causé selon les investigations de chercheurs américains entre 26 000 et 55 000 morts rien qu'outre-Atlantique. L'affaire avait provoqué l'indignation et révélé les faiblesses des autorités sanitaires face à un laboratoire, Merck, qui avait occulté les dangers de la molécule. Alors que le médicament aurait été prescrit autant aux hommes qu'aux femmes, il s'avère pourtant que les risques de développer des troubles cardiaques suite à la prise du Vioxx augmentaient de 28 % chez l'homme... et de 218 % chez la femme¹.

Dans chacune de ces affaires, les femmes ont été les premières impactées. Comment expliquer cette étrange coïncidence ? Ne faut-il y voir qu'un simple effet de loupe médiatique ? C'est d'autant plus difficile à croire qu'en plus de ces affaires retentissantes, d'autres médicaments, moins connus, font aujourd'hui l'objet de procès, sans être au cœur de l'attention médiatique,

1. J. Kelly, « Vioxx hearing raises questions about what Merck knew and when », *Medscape*, 25 novembre 2004.

tels que le Roaccutane (contre l'acné, prescrit dans trois cas sur quatre à des femmes), l'Agréal (prescrit pour diminuer les bouffées de chaleur dues à la ménopause), ou encore Essure, un dispositif de contraception définitif qui est aujourd'hui attaqué par de nombreuses patientes.

Une inégalité déjà quantifiée scientifiquement

Ce constat, qui a aussi été fait ailleurs dans le monde, a suscité, plus qu'en France, des interrogations, des observations et même des investigations plus poussées.

Aux États-Unis, le constat a été fait dès 2001 par le Government Accountability Office¹, l'équivalent de la Cour des comptes américaine. Les agents de l'institution en charge de la surveillance des administrations fédérales constataient ainsi qu'entre 1997 et 2001, sur les 10 médicaments retirés du marché américain, 8 l'étaient car ils causaient plus de dommages chez les femmes que chez les hommes. Parmi ces produits, 4 étaient plus prescrits aux femmes. Les 4 autres étaient prescrits aux hommes autant qu'aux femmes mais causaient plus d'effets secondaires chez ces dernières. Et parmi les deux derniers médicaments écartés du marché, l'un appartenait à une classe de médicaments, les antibiotiques fluoroquinolones, « connue pour causer de plus grands risques chez les femmes », selon le rapport, même si les signalements qui ont contribué au retrait du médicament n'indiquaient pas une surreprésentation des femmes.

Ailleurs, et notamment en Europe, d'autres études mettent en évidence de possibles effets secondaires plus nombreux chez les

1. United States General Accounting Office, « Drug safety : Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women », 19 janvier 2001.

femmes. Ainsi en Allemagne¹, une étude datant de 2008 a permis d'observer une plus grande proportion de femmes victimes d'effets secondaires. Elle montrait ainsi que « le sexe féminin apparaît comme étant un facteur potentiel de risque pour les effets indésirables des médicaments ». Ainsi, sur 2 371 patients suivis dans deux hôpitaux allemands et un hôpital israélien, 782 avaient subi les effets secondaires d'au moins un médicament. Parmi ceux-ci, les chercheurs ont constaté que la fréquence des effets indésirables chez les femmes est 50 % plus élevée que chez les hommes tous effets confondus ; et elle grimpe à près de 100 % pour les risques cardio-vasculaires.

Une étude publiée en 2016 par la célèbre revue scientifique *Nature*² a observé les effets secondaires chez les hommes et les femmes parmi les 668 médicaments prescrits dans le cadre des 20 schémas de traitement les plus fréquents aux États-Unis. Parmi ceux-ci, 307 médicaments ont des effets secondaires différents selon le sexe des patients. Des études portant sur des principes actifs ciblés ont aussi montré la plus grande réaction des femmes aux effets secondaires. Ainsi, 70 % des cas de torsades de pointe (une arythmie qui peut mener à un arrêt cardiaque) faisant suite à la prise d'un traitement contre les maladies cardio-vasculaires concernent les femmes. Elles seraient aussi plus nombreuses à cesser de prendre des anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose cérébrale) contre des maladies inflammatoires intestinales, suite à une allergie à la molécule, assure une autre étude conduite par une équipe de chercheurs américains³.

1. Y. Zopf *et al.*, « Women encounter ADRs more often than do men », *European Journal of Clinical Pharmacology*, avril 2008.

2. Y. Yu *et al.*, « Systemic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug event », *Nature*, avril 2016.

3. Z. Zelinkova *et al.*, « Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease », *World Journal of Gastroenterology*, 18, 2012, p. 6967-6973.

En Angleterre¹, en 1998, les signalements d'effets secondaires en médecine de ville dans une population de plus de 500 000 patients ont été compilés. Les chercheurs anglais ont constaté que les femmes représentent 55,2 % des remontées de pharmacovigilance, et ont 60 % de risques supplémentaires que les hommes de présenter des effets secondaires.

Aux Pays-Bas², les chercheurs ont vu encore plus grand : ils ont carrément observé le nombre d'hospitalisations dans tout le pays qui faisaient suite à des réactions médicamenteuses, entre 2000 et 2005. Ainsi, ils ont pu constater que 57 % des patients hospitalisés pour des effets secondaires de médicaments étaient des femmes.

En France, nous n'avons recensé, pour l'heure, qu'une seule étude portant sur les effets secondaires chez les femmes et les hommes. Elle a été réalisée il y a dix-huit ans, en 2002, sur un petit millier de signalements enregistrés en 1998 par un seul centre de pharmacovigilance régional, celui de Midi-Pyrénées³. Les conclusions des pharmacologues abondent dans le sens de la littérature scientifique : « Le sexe féminin est un facteur de risque dans le développement d'effets secondaires », observent-ils. Et ils relèvent que 53,1 % des signalements ont été faits par des femmes. Même l'équipe de chercheurs en convient,

1. R. M. Martin *et al.*, « Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England : Analysis of 48 cohort studies », *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46 (5), 1998, p. 343-346.

2. E. M. Rodenburg, B. H. C. Stricker et L. E. Visser, « Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands », *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71, 2011, p. 95-104.

3. J. L. Montastruc *et al.*, « Gender differences in adverse drug reactions : Analysis of spontaneous reports to a regional Pharmacovigilance Center in France », *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2002.

l'étude et les questionnements soulevés par elle devraient être poursuivis, à une échelle plus vaste.

Si, en France, la donnée concernant la remontée des effets secondaires des médicaments chez les femmes est encore insuffisante, le centre de pharmacovigilance d'Uppsala, en Suède, émanation de l'Organisation mondiale de la santé, qui collecte l'ensemble des signalements d'effets secondaires de ses pays membres, l'a étudiée. La question a été scrutée une première fois en 2009 dans un mémoire écrit par une stagiaire du centre, Sarah Fridén. Bien que réalisée par une étudiante, l'analyse n'en soulève pas moins des questions intéressantes. Ainsi, l'auteure avait compilé les signalements de 82 pays partenaires du centre, entre 1998 et 2008. Dans les 49 pays qui ont collecté plus de 500 signalements, il était observé une même tendance : « une prédominance des femmes dans les signalements, entre 55 et 68 % ». Les trois seuls pays qui échappent à la règle sont, étrangement, la Macédoine, et moins étrangement, la Chine et l'Inde. Ces deux géants démographiques sont en effet connus pour leur déficit en femmes, conséquence de l'élimination encore trop fréquente de celles-ci à l'état de fœtus. Une étude pointe également qu'en Inde, les femmes ont plus difficilement accès au système de santé, et donc aux prescriptions médicales¹.

Le mémoire de Sarah Fridén établit une liste des 15 substances actives dont les signalements étaient, en proportion, les plus rapportés par les femmes. Celle qui arrive en tête du classement affiche 97,69 % des signalements rapportés par des femmes. Celle qui figure en dernière position totalise 83,65 % de signalements faits par des patientes. Bien sûr, on compte dans ce top 15 des substances actives qui composent des spécialités prescrites uniquement aux femmes, comme le miconazole qui entre notamment dans la composition de médicaments prescrits contre les mycoses vaginales,

1. N. Saikia *et al.*, « Gender difference in health-care expenditure : Evidence from India Human development survey », *PLoS One*, 2016.

avec 6 711 signalements de patientes (distribué en France sous le nom Gyno Daktarin). Figure en deuxième position, le misoprostol dont les signalements ont été faits par 93,86 % de femmes. Parmi les médicaments employant cette substance active, le Cytotec (nous y reviendrons dans le chapitre 4), utilisé pour le déclenchement des accouchements ou les interruptions de grossesses. Suite aux plaintes de trop nombreux effets secondaires, ce médicament a été retiré du marché français le 1^{er} mars 2018. Plus surprenant, dans ce classement, apparaissent trois principes actifs employés dans des médicaments qui ne sont pas spécifiquement destinés aux femmes. Notamment, l'acide acétylsalicylique (l'aspirine) qui est à l'origine de quelque 107 signalements de femmes, contre 7 hommes. Dans des volumes plus significatifs en nombre de signalements, on note le trétinoïne, qui a fait l'objet de 1 852 signalements de femmes contre 255 faits par des hommes. La substance compose de nombreux médicaments (Effederm, Erylik, Ketrel, Locacid, Retacnyl ou Zanea) prescrits pour soigner l'acné.

Dix ans après la publication de ce mémoire de master, le centre de pharmacovigilance mondial a poursuivi ses investigations aux côtés de chercheuses de l'université d'Utrecht aux Pays-Bas et de la Women's College Research Institute de l'université de Toronto¹. La nouvelle étude qui a été publiée en 2019 s'appuie sur l'analyse de 18 millions de déclarations de pharmacovigilance enregistrées par le centre entre 1967 et 2018, auprès de 131 pays membres du Programme international de pharmacovigilance de l'OMS. Cette seconde étude, plus poussée, confirme les premières observations faites par Sarah Fridén, et les affine.

Ainsi, à l'échelle mondiale, l'écart entre les effets secondaires rapportés par les femmes et ceux rapportés par les hommes est

1. S. Watson, O. Caster, P. A. Rochon et H. den Ruijter, « Reported adverse drug reactions in women and men : Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century », *EclinicalMedicine*, octobre 2019.

marqué : 60,1 % des effets secondaires à travers le monde sont déclarés chez des femmes, contre 39,9 % chez des hommes. Cette plus grande représentation des femmes s'observe dans 96 % des 131 pays membres. Ici aussi, la Chine, l'Inde, la Macédoine mais encore Andorre ou le Sri Lanka font figure d'exception puisque les hommes y rapportent plus d'effets secondaires que les femmes.

Par classe d'âge, les femmes de 18 à 44 ans sont plus durement touchées, avec 66 % des effets secondaires rapportés chez celles-ci. Même si cela « correspond approximativement à la période de fertilité dans la vie des femmes », admettent les chercheuses, ces dernières n'imputent pas cette plus grande proportion de femmes parmi les victimes d'effets secondaires à l'exposition des contraceptifs. En effet, après avoir fait abstraction des signalements d'effets secondaires dus aux contraceptifs, les chercheuses comptabilisent encore 61 % d'effets secondaires chez les femmes âgées de 18 à 44 ans, à travers le monde.

Autre biais écarté par les chercheuses : l'importance des déclarations d'effets secondaires chez des femmes âgées qui seraient plus exposées car il leur serait plus souvent prescrit des cocktails médicamenteux. « Il est aussi suggéré que le grand âge combiné à des comorbidités entraînant une polymédication et des interactions médicamenteuses est un facteur important contribuant à un plus grand nombre de déclarations d'effets secondaires chez les femmes. Mais sur Vigibase (la base de données du centre de pharmacovigilance) en réalité, il y a une proportion légèrement inférieure de déclarations parmi les classes d'âge comprises entre 65 et 74 ans et chez les plus de 75 ans, respectivement et en comparaison avec les classes d'âge des 18-44 ans et 44-64 ans. »

Comme Sarah Fridén, les auteures relèvent que concernant les classes de médicaments¹ indiqués pour le traitement de maladies

1. ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) : classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments établie par l'OMS.

avec une forte prévalence chez les femmes, celles-ci sont sans surprise majoritaires parmi ceux qui rapportent des effets secondaires. Ainsi parmi ceux où les femmes constituent 80 % des déclarations, on note les « autres spécialités gynécologiques », les « médicaments de l'équilibre calcique » ou les « traitements de désordres osseux » (employés dans le traitement de l'ostéoporose dont souffrent davantage de femmes que d'hommes), les « thérapeutiques de la thyroïde » (les femmes présentent plus souvent des dérèglements thyroïdiens que les hommes). Plus étonnamment, parmi les déclarations d'effets secondaires de médicaments appartenant à la classe « médicaments utilisés contre l'obésité à l'exclusion des produits de régimes », 84 % des femmes rapportent des effets secondaires alors qu'elles sont autant affectées que les hommes par cette maladie, selon l'OMS¹.

Si les auteures de l'étude relèvent que les femmes sont plus nombreuses parmi ceux qui déclarent des effets secondaires, elles remarquent aussi que les hommes sont majoritaires lorsque les effets sont déclarés « sérieux » ou « mortels ». « Les raisons derrière cette plus grande proportion d'effets sérieux ou létaux chez les hommes dans la Vigibase ne sont pas claires. L'une d'entre elles serait que les femmes ont plus facilement accès aux services de soins, et qu'ainsi les effets secondaires seraient pris en charge plus tôt. »

Il est vrai que les femmes, par leur suivi gynécologique, mais aussi parce qu'elles ont plus souvent la charge de la santé de la famille, sont davantage en contact avec des services de santé. En France, pays qui « conserve une position élevée en termes de consommation de médicaments par rapport à ses voisins européens », selon Sylvain Pichetti et Catherine Sermet, respectivement maître de recherche et directrice adjointe de l'Institut de recherche et documentation en économie de la

1. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

santé¹, et où 90 % des consultations médicales se concluent par une prescription médicamenteuse, les femmes ont de fortes chances d'être exposées aux effets secondaires des médicaments. Les auteurs notent ainsi que « les femmes ont une plus forte probabilité d'avoir consommé des médicaments – prescrits ou non – au cours des vingt-quatre dernières heures (52,5 % contre 35,5 % pour les hommes) ». Il semble alors logique que chez ces grandes consommatrices de médicaments, la probabilité soit plus grande de consommer des médicaments potentiellement dangereux.

En France, les femmes hors des radars

Mais qu'en est-il réellement en France ? Pour l'heure, il est difficile de le savoir puisque ni l'ANSM, contactée à ce sujet, mais qui n'a pas répondu à nos questions, ni aucun centre régional de pharmacovigilance français n'a communiqué d'information ou d'étude sur les effets des médicaments selon les sexes, réalisées à partir de données collectées dans la population française, hormis celle publiée il y a dix-huit ans par le centre de Midi-Pyrénées (citée plus haut). Si en France, sur les cinquante dernières années, selon l'étude menée sur la base de données du centre mondial de pharmacovigilance d'Uppsala, 56 % des effets secondaires sont rapportés par des femmes, aucun chiffre n'indique avec précision quelle tranche d'âge est la plus concernée, ni quelles substances causent ces signalements, ni quelle est leur gravité. Aussi, une question persiste, chez les champions des médicaments que sont les Français : les femmes seraient-elles plus exposées à des spécialités pharmaceutiques

1. S. Pichetti et C. Sermet, « Le médicament aujourd'hui », *ADSP*, n° 97, décembre 2016.

plus dangereuses du fait de leur plus grande consommation de médicaments ?

Pour le savoir, nous avons cherché des chiffres qui mettraient en lumière l'exposition des femmes à des substances dangereuses. Nous avons croisé les bases de données que l'assurance maladie met à disposition gratuitement en *open data*¹, recensant toutes les prescriptions médicamenteuses remboursées, par sexe, en médecine de ville mais aussi à l'hôpital, entre 2014 et 2019², avec le « Bilan 2020 des médicaments à écarter » de la revue *Prescrire*. Cette revue scientifique française qui ne reçoit aucun financement de la part de l'industrie pharmaceutique scrute depuis 1981 toutes les publications et essais cliniques pour fournir une information indépendante à ses lecteurs – essentiellement des prescripteurs – sur l'innocuité, l'efficacité ou la dangerosité des médicaments. La revue fait référence auprès des professionnel-le-s de santé pour son sérieux et la finesse de ses analyses. Elle avait notamment appelé à retirer du marché le Mediator, cet antidiabétique commercialisé par les laboratoires Servier, dès 2003, alors que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ne le fera que six ans plus tard, en 2009. Chaque année depuis huit ans, elle publie une liste de médicaments dont elle estime que la balance bénéfices-risques est défavorable pour le-la patient-e. Dans cette liste, *Prescrire* inclut les médicaments réellement actifs « mais qui, compte tenu de la situation clinique, exposent à des risques disproportionnés

1. Toutes les données sont intégralement accessibles gratuitement d'un clic sur le site de l'assurance maladie en ligne : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>

2. Les bases de données utilisées sont Open Medic, qui recense tous les remboursements de médicaments délivrés en officine de ville, et Open PHMEV, pour les remboursements de médicaments prescrits par les établissements publics et les ESPIC, les établissements de santé privés d'intérêt collectif.

par rapport aux bénéfiques qu'ils apportent » ; les médicaments trop anciens « dont l'utilisation est dépassée, car d'autres plus récents ont une balance bénéfices-risques plus favorable », les médicaments récents, « dont la balance bénéfices-risques s'avère moins favorable que celle de médicaments plus anciens » et enfin, les médicaments « dont l'efficacité n'est pas prouvée au-delà de celle d'un placebo, et qui exposent à des effets indésirables particulièrement graves ». Concernant tous ceux-là, *Prescrire* conseille à ses lecteurs de « les écarter de leurs prescriptions en attendant que les autorités sanitaires ne les retirent du marché ». En neuf ans, la liste s'est allongée d'une trentaine de substances, pour atteindre 105 en 2020.

En croisant ces deux bases de données, nous avons constaté que les femmes sont, de manière disproportionnée, davantage exposées à des substances dangereuses.

Sur les 105 médicaments décrits comme « à éviter » par *Prescrire*, 35 apparaissent parmi les médicaments remboursés par l'assurance maladie¹. Et parmi ceux-là, une écrasante majorité est plus prescrite aux femmes : 30 précisément, contre 5 qui sont prescrits majoritairement aux hommes. Qui plus est, parmi ces 30 substances, cette surreprésentation des femmes est particulièrement marquée : le taux de prescription à des patientes est de 60 % pour les deux tiers des médicaments listés (19). Et même, ce taux dépasse les 70 % pour 9 d'entre eux, soit quasiment un tiers. Ce ciblage de spécialités envers les femmes peut surprendre au premier abord. Car parmi ces 9 spécialités dangereuses ou « à éviter » ingérées par des femmes, seulement 3 traitent des maladies qui sont connues pour les toucher en premier lieu : la sclérose en plaques (avec le tériflunomide) qui concerne dans les trois quarts des cas des femmes² ; et la maladie d'Alzheimer (avec le

1. Voir en annexe du livre tous les chiffres obtenus par substances.

2. Selon l'Inserm : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

mémantine et donépézil) quand 60 % des patients atteints sont des patientes¹. Parmi les autres spécialités prescrites à plus de 70 % de femmes, figurent des médicaments que nous ne pensions pas forcément être prescrits à une si large proportion de patientes. On relève ainsi deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le ténoxicam (prescrit à 71 % à des femmes, soit 53 000 boîtes, cette spécialité peut causer des troubles digestifs et cutanés « sans être plus efficace que d'autres AINS » selon *Prescrire*), et le célécoxib (prescrit à 70 % à des femmes, soit 307 000 boîtes). On compte aussi, parmi les médicaments prescrits à des femmes dans plus de 70 % des cas, deux antidépresseurs : le citalopram (71 % de femmes, soit 540 000 boîtes vendues) qui peut provoquer, selon la revue scientifique, des troubles cardiaques (des torsades de pointe et des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme), et le venlafaxine (71 % de femmes, soit près de 3 millions de boîtes écoulées) qui peut causer des hypertensions artérielles, des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque, des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et même, en cas de surdose, des arrêts cardiaques, toujours selon la revue *Prescrire*.

Et cela n'est qu'un premier aperçu de l'exposition des femmes à des substances dangereuses ou inutiles : la portée de nos radars se limite aux médicaments remboursés par la Sécurité sociale. Tous ceux qui ne le sont pas restent dans une zone d'ombre, dans laquelle il nous est impossible de connaître la proportion de femmes concernée par leur prescription. Une inconnue loin de nous rassurer, car si une grande partie de ces 105 spécialités ne sont précisément pas remboursées, c'est parce que la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS), qui décide du taux de remboursement de chaque médicament, doute de leur nouveauté, de leur efficacité, voire de leur innocuité.

1. Selon l'Inserm : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>

Le combat de la médiatisation.....	198
La famille, soutien ou frein... ..	200
9. Le combat de la légitimité	207
Irène Frachon, figure de proue	209
Celles qui ouvrent la voie.....	212
Au cœur d'un rapport de forces	223
Au bout, des batailles remportées.....	230
10. En découdre pour se reconstruire	235
Saisir la justice, un nouveau départ.....	237
L'expertise, une épreuve de plus.....	240
L'expertise, ce « mal nécessaire »	244
L'Oniam, un espoir tué dans l'œuf	246
Procès au pénal : l'ultime combat	255
11. Les femmes, nouvelle donne de la médecine.....	259
La redécouverte des différences biologiques	262
La France, frein idéologique ou simple retard ?	263
Les femmes, agentes du changement	267
Quand savoir, c'est pouvoir.....	274
Féminisation de la profession :	
le plafond de verre va-t-il craquer ?	278
Conclusion	285
Annexe	289
Bibliographie.....	295
Remerciements.....	299