

**« Le Mediator[®], mesure de ses dérives de prescription
et comment utiliser les données de panels pour éviter de nouveaux abus. »**

Fabrice CLERFEUILLE
I.E.M.N. - I.A.E.
L.E.M.N.A.
Chemin de la Censive du Tertre
BP 52231
44322 Nantes Cedex 3
France
Fabrice.clerfeuille@univ-nantes.fr

Patrick GUERIN
CELTIPHARM
Président Directeur Général
3 Allée Nicolas Le Blanc
P.I.B.S. - C.P. 130
56038 Vannes Cedex
France
p.guerin@celtipharm.com

Mathieu LE CORRE
CELTIPHARM
Département Mesures et analyses
3 Allée Nicolas Le Blanc
P.I.B.S. - C.P. 130
56038 Vannes Cedex
France
m.lecorre@celtipharm.com

Résumé :

Ce travail de recherche porte sur un médicament, le Mediator[®], dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mentionne une utilisation réservée aux patients diabétiques avec comme indication celle « d'Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». L'utilisation détournée de ce produit comme « coupe faim » par des personnes non diabétiques est à l'origine d'un scandale sanitaire en raison d'effets secondaires très graves observés chez un certain nombre de personnes l'ayant consommé.

Notre étude s'intéresse aux ventes de Mediator[®] en tentant de quantifier dans un premier temps les ventes de ce produit hors du cadre de son AMM. Dans un second temps nous comparons les données de prévalence du diabète (sexe, âge et répartition géographique régionale) aux données de vente de ce produit en pharmacie en 2008 et 2009 issues du panel Xpr-SO[®] de la société CELTIPHARM[®]. Cette comparaison montre un non recouvrement de ces deux sources de données ce qui indique un moyen utilisable par les Autorités de Santé pour détecter rapidement des utilisations hors AMM d'un médicament lorsque il s'accompagne, de surcroît, d'effets secondaires graves. Il suggère ainsi un moyen facilement

mobilisable pour anticiper une information à destination des prescripteurs (les médecins) et des dispensiateurs (les pharmaciens) lorsque des risques existent.

Abstract :

This research involves a drug, the Mediator[®], for which the Authorisation of Delivery (AMM) is reserved for patients with diabetes as an indication of "admixture of suitable diet in diabetics with overweight". Misuse of this product as "appetite suppressant" by people without diabetes is causing a health scandal due to very serious side effects observed in a number of people having consumed this product.

Our study focuses on sales Mediator[®] attempting to quantify the sales of this product outside the scope of the AMM. In a second step we compare the prevalence of diabetes data (gender, age and geographic distribution regional) with the data sales of this product in pharmacies in 2008 and 2009 from the panel Xpr-SO[®] from CELTIPHARM[®]. This comparison shows a non-recovery of these two sources of data indicating a means by which health authorities for early detection of off-label uses of a drug when it is accompanied by additional serious side effects. Suggesting a way to anticipate an easily mobilized information for prescribers (doctors) and distributors (pharmacists) where hazards exist.

Introduction

La molécule de Benfluorex Chlorydrate (principalement connue sous le nom déposé de Mediator[®] par les Laboratoires Servier) vient de faire la une de l'actualité avec des interrogations sur son utilisation par les patients.

Si l'Autorisation de Mise sur le Marché de ce produit stipulait une utilisation réservée aux patients diabétiques avec comme indication celle « d'Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale », de nombreuses prescriptions révèlent une délivrance abusive de ce médicament comme produit coupe-faim destiné à des patients non diabétiques désirant maigrir.

De multiples raisons expliquent les termes de « scandale sanitaire » évoqué dans la presse à propos de l'utilisation de ce produit.

La première raison correspond à l'appartenance de cette molécule à la famille des amphétaminiques qui ont une mauvaise image auprès du grand public. Cette famille de produits, utilisée parfois dans des buts de dopage dans les milieux sportifs, possède également la propriété de coupe-faim utilisée dans le cas de certaines prescriptions du Mediator[®].

La deuxième raison concerne les complications liées à son utilisation. Le Mediator[®] est en effet soupçonné d'avoir des effets secondaires particulièrement graves après une prise de quelques mois en favorisant l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire et des valvulopathies cardiaques de régurgitation mitrales et aortiques, nécessitant une intervention chirurgicale de remplacement valvulaire cardiaque.

La troisième raison est liée au nombre de personnes ayant utilisé ce produit entre sa mise sur le marché en 1976 et son retrait le 30 Novembre 2009. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) estime « qu'environ 5 millions de patients ont été traités par le Benfluorex, avec une durée moyenne de prise du médicament d'environ 18 mois et que 2,9 millions d'entre eux ont consommé du Benfluorex pendant une durée de 3 mois ou plus ⁽¹⁾. Flore Michelet ⁽²⁾ dans sa thèse de pharmacie en 2010 estime à 300 000 personnes le nombre de patients exposés chaque année au Mediator[®]. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) indique que les ventes de Mediator[®] ont constamment et régulièrement augmenté de 1983 à 2005 pour ensuite progressivement diminuer. En 1983, il s'est vendu 1,454 million de boîtes et le pic a été atteint en 2005 avec 9,152 millions de boîtes. Il faut également noter la faible vente de Mediator[®] en milieu hospitalier. En 2003, les Laboratoires Servier ont vendu 13 309 boîtes à l'hôpital, ce qui signifie, pour cette année-là, que 99,99% des prescriptions ont eu lieu en médecine libérale.

La quatrième raison est le coût de ce traitement pour la société pendant ses 33 ans de commercialisation. Il est estimé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie ⁽³⁾ à au moins 1,2 Milliard d'euros de coût pour la Sécurité Sociale. Ce montant se scinde en 880 Millions d'euros correspondant au remboursement aux patients des boîtes de médicaments (145 millions de boîtes vendues) et 315 Millions correspondant à la prise en charge des complications cardiovasculaires occasionnées par ce traitement (1 750 patients opérés de complications cardiaques), sans préjuger des coûts restant à venir (coût des arrêts de travail, coût des examens de dépistage par échographie, courriers envoyés à 663 000 patients ayant pris du Benfluorex, etc.).

L'objet de ce travail de recherche ne consiste pas à étudier les dysfonctionnements des Autorités de Santé dans la mise sur le marché de ce produit ni à rechercher les

responsabilités dans les prescriptions de ce produit mais à tenter de mettre en évidence que les dérives de prescription de ce produit, initialement prévu comme « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » mais détourné comme coupe-faim, étaient observables et donc susceptibles d'être arrêtées bien avant le retrait effectif de ce produit fin novembre 2009.

1. Cadre conceptuel

Le Mediator® ayant pour indication le diabète, nous commencerons par rappeler quelques généralités sur cette pathologie en distinguant le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (ce dernier étant la cible du Mediator®) pour ensuite analyser sa prévalence en termes d'âge, de sexe et de répartition géographique au plan national. Nous pourrions alors étudier plus précisément le Chlorhydrate de Benfluorex, de son Autorisation de Mise sur le Marché à ses prescriptions hors de ce cadre.

1.1. Généralités sur le diabète

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées⁽⁴⁾. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

1.1.1. Les deux formes principales de diabète

On distingue deux formes principales de diabète : le diabète de type 1 (ou diabète insulino dépendant) et le diabète de type 2 (ou diabète non insulino dépendant).

Le diabète de type 1 correspond à une production insuffisante d'insuline par le pancréas liée à la destruction des cellules β du pancréas aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Le diabète de type 1 est plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent et concerne 10 à 15% des diabétiques. Son traitement correspond principalement à des injections quotidiennes d'insuline.

Le diabète de type 2 associe une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative, ou une diminution prédominante de l'insulino-sécrétion associée ou non à une insulino-résistance. Le diabète de type 2 touche principalement les adultes et il constitue la forme la plus fréquente de diabète avec 85 à 90% des diabétiques dépistés.

Ce type de diabète peut être maîtrisé par un régime alimentaire spécial, des médicaments par voie orale et des exercices physiques systématiques.

Drouin et al. (1999)⁽⁴⁾ mentionnent également :

- le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance ;
- la prédisposition familiale probablement d'origine génétique ;
- le risque élevé de complications macro et micro-vasculaires ;
- l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques.

Selon l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies

Métaboliques (ALFEDIAM) ⁽⁵⁾ environ 2,9 millions de personnes en France seraient diabétiques en 2009 avec 160 000 diabétiques de type 1 (5,6%) et 2,7 millions de personnes diabétiques de type 2 (91,9%) dont 250 000 diabétiques de type 2 traités par insuline, 1 500 000 diabétiques de type 2 traités par anti-diabétiques oraux, 300 000 diabétiques de type 2 traités par mesures hygiéno-diététiques et 650 000 diabétiques de type 2 non diagnostiqués.

1.1.2. Prévalence du diabète

La prévalence du diabète, c'est à dire le nombre de personnes atteintes par cette maladie rapportée à l'ensemble de la population, est liée à l'âge, au sexe et à sa répartition géographique.

1.1.2.1. Prévalence du diabète liée au sexe et à l'âge

P. Ricci et al. (2010)⁽⁶⁾ s'appuyant sur des données du Système National d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (Sniiram) ont mesuré le taux de prévalence du diabète traité (diabète de type 1 et 2) entre 2000 et 2009 par tranche d'âge et par sexe.

Les personnes diabétiques traitées sont définies dans cette étude par la délivrance d'antidiabétiques à au moins trois dates différentes au cours de l'année. La liste des médicaments permettant de définir le diabète (anti-diabétiques oraux et/ou insulines) correspond à la classe A10 de la classification « Anatomical Therapeutic Chemical » (ATC) des médicaments, à l'exception du Benfluorex.

Cette exception est justifiée par l'indication du Benfluorex comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » avec de nombreuses prescriptions en dehors de cette indication.

Les données correspondant à la période 2006-2009 figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

Tranche d'âge (ans)	Taux de prévalence du diabète traité (%)								Taux de croissance annuel moyen 2006 / 2009	
	2006		2007		2008		2009			
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
0-4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
5-9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	2,4	2,8
10-14	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	3,7	3,9
15-19	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	2,5	2,7
20-24	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	5,5	4,7
25-29	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	4,4	3,3
30-34	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3,8	3,3
35-39	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	2,9	2,0
40-44	1,4	1,2	1,5	1,2	1,5	1,3	1,6	1,3	2,7	3,2
45-49	2,9	2,2	2,9	2,2	3,0	2,3	3,1	2,3	2,7	2,2

50-54	5,4	3,7	5,5	3,8	5,5	3,9	5,7	4,0	1,7	2,6
55-59	8,8	5,5	9,0	5,7	9,0	5,9	9,4	6,1	2,2	3,8
60-64	12,3	7,8	12,5	7,9	13,6	8,6	14,0	8,7	4,5	3,9
65-69	14,4	9,8	15,0	10,1	15,8	10,5	16,6	10,9	4,8	3,7
70-74	16,7	11,8	17,1	12,1	17,5	12,3	18,1	12,5	2,6	1,9
75-79	17,4	12,8	18,2	13,2	18,9	13,7	19,7	14,2	4,2	3,6
80-84	15,7	11,6	16,5	12,1	17,6	12,8	18,7	13,5	5,9	5,3
85-89	13,3	10,2	13,8	10,5	15,5	11,8	15,9	11,9	6,2	5,4
90 et plus	8,5	6,7	8,9	7,0	9,5	7,3	10,5	7,9	7,1	5,5
Total	3,8	3,2	4,0	3,3	4,2	3,5	4,4	3,6	4,8	4,5

Tableau 1 : Taux de prévalence du diabète traité, par tranche d'âge et par sexe, période 2006-2009, France. Source : Sniiram Régime Général, 2006-2009, France entière.

Cité par P. Ricci, P-O Blotière, A. Weill, D. Simon, P. Tuppin, P. Ricordeau et H. Allemand « Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9 Novembre 2010, N°42-43, pp 425-431.

De ce tableau il ressort que :

- La prévalence du diabète traité atteint 4,4% en France (il était de 2,6% en 2000) ;
- Le nombre de diabétiques traité en France est de 2,9 Millions en 2009, donnée concordante avec celle de l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) citée ci-dessus ;
- La prévalence par classe d'âge en 2009 montre des différences importantes selon l'âge ;
- Le taux maximal de prévalence du diabète est atteint pour les personnes de 75-79 ans avec un homme sur 5 (19,7%) traité pour diabète en 2009 et une femme sur 7 (14,2%) ;
- La prévalence varie à âge égal selon le sexe : 6,3% pour les hommes et 4,5% pour les femmes, soit un sex-ratio de 1,4. Il faut noter que c'est l'inverse dans les départements d'outre-mer où la prévalence est moins élevée chez les hommes que chez les femmes.

1.1.2.2. Prévalence géographique régionale du diabète en France

De nombreuses études mettent en évidence une prévalence du diabète différente selon les départements. Le taux de prévalence du diabète selon les régions est indiqué dans le tableau 2 ci-dessous.

Zone géographique (région)	Taux brut prévalence 2009 (%)	Taux standardisé prévalence 2009 (%)*	Evolution 2006-2009 prévalence standardisée	Age moyen en 2009 (ans)	% Hommes en 2009
----------------------------	-------------------------------	---------------------------------------	---	-------------------------	------------------

Alsace	4,6	5,0	0,7	65,2	52,9
Aquitaine	3,9	3,9	0,5	66,9	53,5
Auvergne	4,0	4,0	0,4	66,4	53,9
Basse- Normandie	3,7	3,9	0,5	65,3	52,7
Bourgogne	4,8	4,7	0,7	66,2	52,2
Bretagne	2,8	3,0	0,5	65,0	53,6
Centre	4,4	4,4	0,6	66,0	52,5
Champagne-Ardenne	4,7	5,0	0,7	65,5	49,8
Corse	4,6	4,3	0,6	66,0	52,8
Franche-Comté	4,0	4,2	0,6	65,8	51,6
Haute-Normandie	4,3	4,8	0,7	64,9	52,7
Ile-de-France	3,5	4,2	0,6	63,4	54,7
Languedoc-Roussillon	4,3	4,3	0,5	66,5	54,1
Limousin	4,7	4,3	0,6	66,5	52,5
Lorraine	4,6	4,9	0,7	65,5	51,3
Midi-Pyrénées	3,7	3,9	0,5	66,5	53,2
Nord-Pas-de-Calais	4,4	5,4	0,8	63,2	50,7
Pays-de-la-Loire	3,2	3,6	0,5	65,4	54,4
Picardie	4,6	5,3	0,8	64,4	51,3
Poitou-Charentes	4,0	4,0	0,6	66,4	53,3
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4,2	4,1	0,4	66,6	53,7
Rhône-Alpes	3,7	4,1	0,5	65,7	53,1
Guadeloupe	6,5	8,1	1,0	63,6	37,7
Martinique	6,5	7,4	0,8	65,2	37,5
Guyane	3,5	7,3	1,5	58,2	39,0
La Réunion	5,7	8,8	1,3	60,0	41,7
France entière	3,99	4,39	0,6	65,1	52,5

* Le taux de prévalence standardisé est calculé selon la structure d'âge et de sexe de la population Insee, France entière, au 1^{er} Janvier de l'année N+1.

Les cases en grisé indiquent une prévalence régionale supérieure à la moyenne nationale française.

Tableau 2 : Taux de prévalence du diabète traité, par région en 2009, et évolution 2006-2009 en France.

Source : Système National d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (Sniiram Régime Général), 2006-2009, France entière.

Cité par P. Ricci, P-O Blotière, A. Weill, D. Simon, P. Tuppin, P. Ricordeau et H. Allemand « Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9 Novembre 2010, N° 42-43, pp 425-431.

De ce tableau il ressort que :

- Les régions du nord est de la France se caractérisent par une forte prévalence du diabète, supérieure à la moyenne nationale (4,39%) : le Nord-Pas-de-Calais (taux standardisé 5,4%), la Picardie (taux standardisé 5,3%), la Lorraine (taux standardisé 4,9%), la Champagne-Ardenne (taux standardisé 5,0%) et l'Alsace (taux standardisé 5,0%) ;
- Les régions présentant des taux de prévalence plus faibles que la moyenne nationale sont les suivantes : la Bretagne (taux standardisé 3,0%), les Pays-de-la-Loire (taux standardisé 3,6%) et l'Aquitaine (taux standardisé 3,9%).

Pour traiter le diabète, deux grandes familles de traitements existent : les insulines (utilisées dans les diabètes de type 1 et quelques diabètes de type 2) et les anti-diabétiques oraux dont fait partie le Chlorydrate de Benfluorex.

1.2. Le Chlorydrate de Benfluorex

Le Chlorydrate de Benfluorex fait partie de la famille des anti-diabétiques oraux, initialement commercialisé sous le nom de Médiator[®] par les Laboratoires pharmaceutiques Servier, puis génériqué sous les noms de Benfluorex Qualimed[®] 150 mg et Benfluorex Mylan[®] 150mg.

1.2.1. L'Autorisation de Mise sur le Marché du Médiator[®] et de ses génériques

Les effets anorexigènes chez les humains des dérivés de la fenfluramine ont été découverts en 1971 par Pawan et al. ⁽⁷⁾

Le succès important de cette molécule est, pour une part qui fait débat, lié à sa proximité chimique avec des anorexigènes reconnus, liés aux amphétamines. La fenfluramine a notamment été commercialisée comme anorexigène par les Laboratoires Servier sous le nom de Pondéral[®] de 1963 à 1997, et la dexfenfluramine sous le nom d'Isoméride[®] de 1985 à 1997.

Le Chlorydrate de Benfluorex, un des dérivés de la fenfluramine, a été autorisé en France en 1974 par une procédure d'enregistrement nationale dans l'indication d'« adjuvant d'un régime adapté dans les hypertriglycémies ou dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale ». C'est dans cette indication qu'il a été commercialisé par les Laboratoires Servier sous le nom de Médiator[®] le 13 Août 1976.

Le 25 juillet 2007, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) a supprimé l'indication pour les hypertriglycémies ; l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a cependant été renouvelée pour le diabète.

Le Médiator[®] n'est donc pas classé parmi les anorexigènes (malgré le suffixe « orex » de son principe actif le benfluorex, nom attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé et segment-clé attribué par la dénomination commune internationale (DCI) aux agents anorexigènes) mais bien parmi les traitements du diabète et des dyslipidémies.

Le Médiator[®] a été commercialisé à 150 mg de Benfluorex en boîtes de 30 comprimés enrobés blancs et le modèle hospitalier en boîte de 100 comprimés sous

plaquettes thermoformées. Son prix de vente était de 5,05 Euros, d'abord remboursé par la Sécurité Sociale à 70% puis 65% à partir d'août 1993.

Dès le 17 novembre 1999, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé avait souligné que «le niveau de Service Médical Rendu (SMR) est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge. » Malgré cela, les autorités sanitaires avaient continué de fixer le taux de remboursement à 65%, qui n'aurait normalement pas dû dépasser les 35% compte tenu de ce niveau de SMR insuffisant.

Malgré une nouvelle évaluation en 2006, conclue sur un avis similaire de SMR insuffisant, le taux de remboursement n'avait pas été modifié pour rester à 65%.

L'indication de l'AMM du Médiator[®] est « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » avec une posologie par voie orale de 3 comprimés par jour, cette posologie pouvant être prescrite d'emblée ou atteinte progressivement au terme de trois semaines avec des doses croissantes (Annexe 1 : Résumé des Caractéristiques du Produit).

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées sur la notice sont les suivantes :

- Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator[®] sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator[®] n'est donc pas justifiée chez l'enfant ;
- Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante des concentrations sériques de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés ;
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage ;
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Les effets secondaires observés et mentionnés sur la notice sont les suivants :

- Troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées), asthénie, somnolence ou états vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles ;
- Très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, oedème de Quincke ;
- Elévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rare) ;
- Confusion, troubles des fonctions cognitives (désorientation temporospatiale), troubles du comportement (agitation, délire), troubles de la perception (hallucinations, très rare).

Le Chlorhydrate de Benfluorex 150 mg, initialement vendu sous le nom de Médiator[®] par les Laboratoires Servier, a vu deux génériques sortir le 7 octobre 2009 sous les noms de « Benfluorex Qualimed[®] 150 mg » et « Benfluorex Mylan[®] 150 mg ».

L'AFSSAPS a émis le 25 novembre 2009 une suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché des spécialités contenant du Benfluorex (Mediator® et génériques) à compter du 30 novembre 2009 en raison « d'une balance bénéfice-risque jugée défavorable après avis de la Commission d'AMM compte tenu du risque avéré de valvulopathie et de l'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 ».

1.2.2. Les prescriptions du Mediator® hors du cadre de son AMM

La commercialisation d'un médicament sur prescription n'est possible qu'après de nombreuses étapes réglementaires aboutissant à une AMM délivrée par l'Agence Européenne du Médicament au niveau de la Communauté européenne ou par l'AFSSAPS pour la France (A. Laude, 2011) ⁽⁸⁾. Cette autorisation est accordée sous réserve du strict respect de ses indications, de sa posologie, de sa fréquence d'utilisation et des patients ciblés.

Les prescriptions de médicaments hors du cadre de leur AMM sont assez fréquentes dans certains secteurs (par exemple en pédiatrie, psychiatrie, gériatrie, cardiologie, oncologie) et peuvent recouvrir de multiples modalités (Allemand et al. 2011) ⁽⁹⁾. Un médicament peut en effet être prescrit en dehors de ses indications, à une posologie différente de celle recommandée, à une fréquence d'utilisation différente des recommandations ou pour une catégorie de patients non prévue.

Ces prescriptions hors du cadre de l'AMM ont de multiples causes liées au prescripteur ou au patient. Un prescripteur peut être amené à prescrire un médicament hors du cadre de son AMM par exemple pour son action démontrée sur une autre pathologie, pour des avancées de la science non connues au moment du dépôt d'AMM, pour des patients sur lesquels des essais n'ont pas pu être possibles (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, etc.). Les patients peuvent également être demandeurs de nouveaux traitements, quitte à ce que ces derniers ne soient pas destinés médicalement à leurs attentes.

Par exemple, dans le secteur de la pédiatrie, une étude réalisée en 2009 (Winterfield et al. 2009) ⁽¹⁰⁾ pour évaluer l'utilisation hors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché des psychotropes dans un hôpital universitaire pédiatrique a porté sur un total de 1 629 prescriptions effectuées sur 472 patients. Les auteurs montrent que 68% des prescriptions étaient hors AMM et qu'elles concernaient plus de la moitié des patients (66%).

En ce qui concerne le Médiator® de nombreuses prescriptions ont été effectuées hors du cadre de son AMM. C'est ainsi que lors de sa Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 Mars 2007 ⁽¹¹⁾, l'AFSSAPS mentionne déjà un taux de prescriptions élevé hors du cadre de son AMM :

« Les Laboratoires Servier ont présenté aux membres de la Commission les résultats de l'étude de prescription basée sur l'exploitation de l'observatoire Thalès. Deux périodes de 1 an ont été analysées : mai 2004 à mai 2005 et mai 2005 à mai 2006. Il apparaît que 80,3% des prescriptions de Médiator® en 2004-2005 et 80,5% en 2005-2006 sont réalisées dans le cadre de l'AMM chez des patients dyslipidémiques et/ou diabétiques, et qu'environ 11% des prescriptions concernent des patients obèses, hors du cadre de l'AMM (11,5% en 2004-2005 et 10,7% en 2005-2006). Ces taux

restent donc stables au cours du temps. Par ailleurs, il n'y a pas de saisonnalité des prescriptions, qu'elles soient destinées aux obèses seulement ou à l'ensemble des patients. Enfin, sur les deux périodes, le profil des patients concernés reste stable (âge, sexe, IMC) ».

Ce constat amène l'AFSSAPS à écrire dans son compte rendu cette recommandation : « *Les membres de la commission d'AMM souhaitent qu'une communication soit faite sur l'usage hors AMM de ce médicament* ».

En 2011, lors des travaux parlementaires consacrés à l'indemnisation des victimes du Benfluorex, le pourcentage de 78% de prescription hors AMM est cité pour l'année 2008, dernière année complète de prescriptions, issu du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales⁽¹²⁾ « *en supposant qu'une part importante d'entre elles avaient un but anorexigène* ».

Le même rapport relève d'ailleurs que de nombreux signalements de prescription hors AMM en tant qu'anorexigène ont été faits depuis l'origine du médicament et particulièrement depuis les années 1990. Les Laboratoires Servier contestent cette analyse⁽¹³⁾ : non seulement ils récusent l'effet anorexigène de la molécule, effet pour lequel aucune étude n'a en effet été menée chez l'homme, mais, en outre, ils soutiennent que la proportion de prescriptions hors AMM était faible : 10,7 % en 2006.

Au terme de cette présentation, nous constatons que le Mediator[®], dont l'Autorisation de Mise sur le Marché concernait l'indication « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale », a été prescrit hors du cadre de son AMM en tant qu'anorexigène à des personnes non diabétiques. Compte tenu des complications cardiaques observées à l'utilisation de ce produit, soupçonnées depuis quelques années, il nous paraît intéressant de mettre en évidence des indicateurs qui auraient permis d'attirer l'attention des autorités sanitaires.

2. Hypothèses et Méthodologie

Nous souhaitons tester l'hypothèse que le suivi des ventes du Mediator[®] mettait en évidence des prescriptions hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché. Compte tenu de l'impossibilité, en raison du secret médical, de faire la corrélation directe entre la pathologie d'un patient (diabétique versus non diabétique) et l'utilisation de Mediator[®] (comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale versus comme coupe-faim) nous avons comparé les données de la prévalence du diabète avec des données issues d'un panel sur les ventes de Mediator[®].

2.1. Hypothèses de recherche

Les hypothèses de recherche sur les ventes de Mediator[®] hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché sont au nombre de deux.

H1 : Les ventes observées de Mediator[®] comprennent une grande part hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché.

Nous pensons en effet qu'une part non négligeable des ventes de Mediator® ont été réalisées en tant que coupe-faim pour ses vertus anorexigènes auprès de patients non diabétiques et non comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. La prescription de Mediator® hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché peut être quantifiée par des prescriptions pour lesquelles la délivrance de ce produit n'est pas issue d'une ordonnance à 100 % liée à la prise en charge totale par la Sécurité Sociale des affections de longue durée dont fait partie le diabète. En dehors de son Autorisation de Mise sur le Marché le prescripteur doit en effet noter sur l'ordonnance N.R. (Non Remboursé).

H2 : Une part non négligeable des ventes observées de Mediator® concernent une indication de « coupe-faim ».

H2a : Les ventes de Mediator® sont plus élevées pour des patients de sexe féminin que pour des patients de sexe masculin.

Nous avons en effet indiqué ci-dessus que la prévalence des hommes était plus élevée que celle des femmes dans la proportion des individus traités pour diabète. Nous pensons au contraire que l'utilisation de « coupe-faim » concerne majoritairement la population féminine. Si c'est le cas, le Mediator® devrait être vendu en plus grande quantité pour les femmes plutôt que pour les hommes.

H2b : La répartition des ventes de Mediator® par catégorie d'âge est différente de la répartition par catégorie d'âge de la prévalence du diabète.

La prévalence de la catégorie d'âge pour les diabétiques traités étant connue nous pensons que l'étude des catégories d'âge des patients ayant acheté du Mediator® est différente compte tenu de la part des prescriptions de ce produit comme « coupe-faim ».

H2c : La répartition des ventes de Mediator® par région en France métropolitaine est différente de la prévalence du diabète par région en France métropolitaine.

La prévalence du diabète connaissant des différences selon les régions en France métropolitaine nous pensons que les ventes de Mediator® en tant que « coupe-faim » ne se superposent pas à cette prévalence.

2.2. Méthodologie

Pour tester nos hypothèses nous avons utilisé le panel Xpr-SO® de la société CELTIPHARM®. Ces données, disponibles depuis janvier 2007, sont issues d'un panel de 3 004 officines pharmaceutiques représentatives de l'ensemble des 22 643 officines françaises, et sont ensuite extrapolées à l'ensemble des officines de France métropolitaine.

La représentativité de ce panel de pharmacies s'appuie sur trois critères : leur

localisation géographique, leur chiffre d'affaires et leur zone d'implantation (4 segments).

Les données présentées sont des données de sorties consommateurs. Il s'agit donc de délivrances de produits et non de prescriptions, seules les délivrances en ville sont étudiées.

Quatre analyses ont été utilisées :

- Le rapport Produit Xpress®

Le rapport Produit Xpress® présente les données de sorties consommateurs d'une liste de références sur le mois en cours et sur 24 mois d'historique. Les données sont présentées à la référence, agrégées à la marque et agrégées sur l'ensemble des références sélectionnées.

Le rapport permet d'obtenir 6 indicateurs : Les ventes valeurs (exprimées en € - prix public TTC), les ventes volumes (nombre d'unités consommateurs délivrées sur la période), les distributions numériques vendantes (part des officines qui ont vendu la/les référence(s)), le nombre d'officines vendantes, les prix de vente moyens pondérés ainsi que les ventes moyennes mensuelles par officine vendante.

Ce rapport a été utilisé car il est entièrement paramétrable : liste des références sélectionnées, périodes d'analyse et niveau de granularité (les données sont disponibles par mois, par semaine et par jour).

- Le rapport Association Xpress®

Le rapport Association Xpress® présente, pour une liste de références, les données sur les co-délivrances. Ces données sont comparées avec les données sur l'ensemble des produits de la même classe thérapeutique ainsi qu'avec les données pour l'ensemble des références vendues en officine.

Nous pouvons ainsi obtenir la répartition des tickets de vente en fonction du nombre de références distinctes délivrées avec les produits sélectionnés mais aussi les classes thérapeutiques les plus souvent co-délivrées. Il nous permet également d'obtenir le ticket de vente moyen.

Ici aussi le rapport est paramétrable : liste des références sélectionnées et période d'analyse. Il est également possible d'obtenir le détail des références co-délivrées à l'intérieur d'une classe thérapeutique. Les classes thérapeutiques sont obtenues à partir de la classification proposée par l'European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA).

Il faut noter que ce rapport prend en compte les co-délivrances et non les co-prescriptions. Il peut exister un biais entre ces deux notions (par exemple si les références présentes dans l'ordonnance sont délivrées à deux dates différentes).

- Le rapport Patient Xpress®

Il présente la répartition des tickets de vente contenant une liste de références en fonction de l'âge du patient, comparée à l'ensemble des références de la même classe thérapeutique et à l'ensemble des références vendues en pharmacie.

- Les Indicateurs Avancés Sanitaires®

Les Indicateurs Avancés Sanitaires[®] sont des indicateurs développés par CELTIPHARM[®] qui permettent d'estimer, sur une période de temps donnée, le nombre de patients touchés par un problème de santé publique ou le nombre de patients traités par une ou plusieurs spécialités à partir des données de sorties consommateurs. Le calcul de ces indicateurs prend en compte plusieurs paramètres comme le nombre d'unités de dispensation par boîte, la dose journalière recommandée (DDD), la durée de traitement recommandée et le nombre d'indications dans lesquelles peut être prescrit le traitement. Plusieurs analyses sont réalisées au préalable sur l'évolution des délivrances pour diminuer le risque de biais dans l'estimation du nombre de patients : évolution du nombre moyen de boîtes délivrées par ticket ou évolution de la co-délivrance entre les produits étudiés. En utilisant ces indicateurs nous avons réussi à évaluer le nombre de patients traités par Mediator[®].

3. Résultats

Nous donnons ci-dessous les résultats aux tests de nos 2 hypothèses et 3 sous-hypothèses.

3.1. Test de l'hypothèse 1 : « les ventes observées de Mediator[®] comprennent une grande part hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché ».

La répartition des boîtes vendues de Mediator[®], issue du panel Xpr-SO[®], est la suivante pour les années 2008 et 2009 :

	2008		2009	
	Nombre de boîtes	% des ventes totales	Nombre de boîtes	% des ventes totales
Comptoir	198 948	3%	143 342	3%
Ordonnance 100 %	2 046 705	33%	1 724 828	32%
Ordonnance payante	184 117	3%	165 246	3%
Ordonnance Tiers Payant	3 794 270	61%	3 338 712	62%
Total	6 224 040	100%	5 372 128	100%

Tableau 3 : Répartition des quantités de Mediator[®] vendues en 2008 et 2009 en fonction du type de vente en pharmacies. Source : Panel Xpr-SO[®] de Celtipharm[®].

Considérée par l'Assurance Maladie comme une Affection Longue Durée (ALD) et figurant à ce titre sur la liste des Ald 30, le diabète, quel que soit son type 1 ou 2, est pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale.

La seule condition de prise en charge à 100% du diabète par la Sécurité Sociale est qu'il faut que le traitement se fasse par un médicament au moins, ce qui signifie que les diabètes traités uniquement par le régime alimentaire ne figurent pas sur la liste des ALD.

Les actes suivants remboursés par la Sécurité Sociale dans le traitement du diabète sont donc remboursés à 100% :

- Les consultations chez les généralistes et les spécialistes, à l'exclusion du forfait de 1 euro non remboursé ;
- Les injections d'insuline à domicile et le contrôle de la glycémie capillaire, ainsi que des soins de plaie cutanée liée au diabète (notamment plaie du pied diabétique) ;

- Les insulines, sur ordonnance spéciale et les matériels d'injection d'insuline ;
- Les antidiabétiques oraux (ADO) dont le Mediator® ;
- Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires ;
- Les hospitalisations.

Compte tenu de cette prise en charge à 100% des frais d'achat de boîtes de Mediator® pour les patients diabétiques, le tableau ci-dessus indique que 33% des boîtes vendues en 2008 et 32% des boîtes vendues en 2009 correspondent à cette pathologie.

En ce qui concerne les autres catégories de ventes en pharmacie (comptoir, ordonnance payante ou Tiers Payant), il est possible que certaines correspondent également à l'indication de l'AMM. Certains patients diabétiques ne souhaitent en effet pas que leur pathologie soit reconnue (problèmes pour assurer des prêts, etc.). Nous pouvons toutefois penser que ces cas sont marginaux et que la plupart des 67% de boîtes de Mediator® vendues en 2008 et 68% des boîtes de Mediator® vendues en 2009 se sont fait hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché.

L'hypothèse 1 selon laquelle les ventes observées de Mediator® comprennent une grande part hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché ne peut donc pas être infirmée.

3.2. Test de l'hypothèse 2 : « Une part non négligeable des ventes observées de Mediator® concernent une indication de « coupe-faim ».

Pour confirmer ou infirmer cette hypothèse nous testerons les trois sous hypothèses consistant à comparer les données de prévalence du diabète aux données concernant les ventes de Mediator®.

3.2.1. Test de l'hypothèse 2.1 : « Les ventes de Mediator® sont plus élevées pour des patients de sexe féminin que pour des patients de sexe masculin ».

Pour tester cette hypothèse il n'a pas été possible d'utiliser les données du panel Xpr-SO® pour des raisons de secret médical. Les caractéristiques des patients, à part l'âge, auxquels ont été délivrés des médicaments ne sont en effet pas connues.

Par contre, une étude réalisée par la CNAMTS en 2006 sur une cohorte de patients diabétiques et transmise à l'AFSSAPS le 28 Octobre 2010 ⁽¹⁴⁾ nous permet de connaître les caractéristiques de 303 259 personnes exposées au Benfluorex selon leurs catégories d'âge et de sexe. Ces résultats figurent dans le tableau 4 ci-dessous.

Classe d'âges	Hommes	Femmes	Total	% dans la catégorie d'âges par rapport à la population totale
0-19	630	2 314	2 944	0,97%
20-24	677	5 273	5 950	1,96%
25-29	1 303	9 136	10 439	3,44%

30-34	2 458	13 169	15 627	5,15%
35-39	4 240	17 493	21 733	7,17%
40-44	6 477	21 411	27 888	9,20%
45-49	8 987	24 452	33 439	11,03%
50-54	11 526	28 554	40 080	13,22%
55-59	14 514	30 968	45 482	15,00%
60-64	11 732	23 723	35 455	11,69%
65-69	8 339	16 472	24 811	8,18%
70-74	6 471	13 717	20 188	6,66%
75-79	3 819	8 518	12 337	4,07%
80-84	1 561	3 641	5 202	1,72%
85-89	372	1 062	1 434	0,47%
90 et +	71	179	250	0,08%
Total	83 177	220 082	303 259	100%

Tableau 4 : Caractéristiques d'âge et de sexe des personnes exposées au Benfluorex en 2006. Données Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) régime général hors Sections Locales Mutualistes (étudiants et fonctionnaires). Cité par Alain Weill, Michel Païta, Phillipe Tuppin, Michel Piolot, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie, Paris, France. Rapport du 28/09/2010 adressé à l'AFSSAPS le 28/09/2010.

Cette étude révèle que 72,6% des consommateurs de Benfluorex en 2006 sont des femmes avec un âge moyen de 52,8 ans.

Selon la CNAMTS ⁽¹⁵⁾, en 2008, 78 % des prescriptions de Mediator[®] étaient hors AMM, dont 82 % pour les femmes et 69 % pour les hommes.

L'hypothèse 2.1. selon laquelle les ventes de Mediator[®] sont plus élevées pour des patients de sexe féminin que pour des patients de sexe masculin ne peut donc pas être infirmée.

3.2.2. Test de l'hypothèse 2.2 : « La répartition des ventes de Mediator[®] par catégorie d'âge est différente de la répartition par catégorie d'âge de la prévalence du diabète ».

La répartition des boîtes vendues de Mediator[®], issue du panel Xpr-SO[®], est donnée dans le tableau 5 ci-dessous, par catégorie d'âge, pour les années 2008 et 2009 :

Tranche d'âge des patients	2008		2009	
	% des ventes de Mediator [®] , issu du panel Xpr-SO [®]	% de patients diabétiques issu de l'étude de Ricci et al.	% des ventes de Mediator [®] , issu du panel Xpr-SO [®]	% de patients diabétiques issu de l'étude de Ricci et al.
De 0 à 9 ans	0%	0%	0%	0%
De 10 à 19 ans	0%	1%	0%	1%

De 20 à 29 ans	1%	1%	1%	1%
De 30 à 39 ans	4%	2%	4%	2%
De 40 à 49 ans	10%	7%	11%	7%
De 50 à 59 ans	24%	19%	25%	19%
De 60 à 69 ans	34%	27%	33%	27%
De 70 à 79 ans	19%	27%	19%	27%
De 80 ans ou plus	8%	16%	7%	16%
Total	100%	100%	100%	100%
Moyenne	53,6 ans		51,6 ans	
Ecart-type	29,8 ans		29,2 ans	

Les cases en grisé indiquent un pourcentage de ventes de boîtes de Mediator[®] supérieur au pourcentage de diabétiques dans la catégorie d'âge concernée.

Tableau 5 : Répartition des pourcentages de ventes de Mediator[®] vendues en 2008 et 2009 (Source : Panel Xpr-SO[®] de Celtipharm[®]) comparée au pourcentage de diabétiques (Source : P. Ricci, P-O Blotière, A. Weill, D. Simon, P. Tuppin, P. Ricordeau et H. Allemand (2010), « Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9 Novembre 2010, N° 42-43, pp 425-43) en fonction de la catégorie d'âge.

Cette répartition des pourcentages de ventes de Mediator[®] a été comparée à la prévalence du diabète selon la catégorie d'âge citée dans l'étude de P. Ricci et al. (6). Cette étude ne mentionnant que des pourcentages de diabétiques par rapport à la population totale par sexe, nous avons reconstitué le pourcentage total par catégorie d'âge à partir des chiffres de la population générale française de l'INSEE en 2008 et 2009.

Les détails de ces calculs apparaissent en annexe 2 pour l'année 2008 et en annexe 3 pour l'année 2009.

Nous observons que les ventes de Mediator[®] sont supérieures aux pourcentages de diabétiques, tant en 2008 que 2009, pour les quatre catégories d'âge suivantes : 30-39 ans ; 40-49 ans ; 50-59 ans et 60-69 ans.

L'hypothèse 2.2. selon laquelle la répartition des ventes de Mediator[®] par catégorie d'âge est différente de la répartition par catégorie d'âge de la prévalence du diabète ne peut donc pas être infirmée.

3.2.3. Test de l'hypothèse 2.3 : « La répartition des ventes de Mediator[®] par région en France métropolitaine est différente de la prévalence du diabète par région en France métropolitaine ».

La répartition des boîtes vendues de Mediator[®] en 2009, issue du panel Xpr-SO[®], est donnée dans le tableau 6 ci-dessous par région de France métropolitaine avec les répartitions suivantes :

- Taux d'ordonnances contenant Mediator[®] ;
- Part des tickets Mediator[®] contenant uniquement le Mediator[®] comme produit délivré ;
- Part des tickets Mediator[®] contenant du Mediator[®] avec d'autres traitements dont au moins un médicament destiné au diabète ;
- Part des tickets Mediator[®] contenant du Mediator[®] avec d'autres traitements non destinés au diabète.

En parallèle la prévalence du diabète est rappelée par région de France métropolitaine.

REGION France Métropolitaine	(1) Prévalence 2009 du diabète	(2) Taux d'ordonnances contenant MEDIATOR®	(3) Part des tickets contenant uniquement MEDIATOR®	(4) Part des tickets MEDIATOR® associés à d'autres traitements dont au moins un médicament du diabète	(5) Part des tickets MEDIATOR® associés à d'autres traitements hors médicaments du diabète
ALSACE	5,0%	0,06%	14,4%	22,4%	63,2%
AQUITAINE	3,9%	0,09%	9,5%	22,0%	68,6%
AUVERGNE	4,0%	0,08%	9,6%	24,9%	65,5%
BASSE NORMANDIE	3,9%	0,08%	10,3%	19,8%	69,9%
BOURGOGNE	4,7%	0,09%	9,6%	26,5%	64,0%
BRETAGNE	3,0%	0,04%	8,4%	21,3%	70,3%
CENTRE	4,4%	0,05%	10,6%	28,7%	60,7%
CHAMPAGNE ARDENNES	5,0%	0,07%	10,0%	25,0%	65,0%
FRANCHE COMTE	4,2%	0,10%	8,3%	27,8%	63,9%
HAUTE NORMANDIE	4,8%	0,07%	11,0%	25,2%	63,8%
ILE DE FRANCE	4,2%	0,07%	15,6%	19,9%	64,5%
LANGUEDOC ROUSILLON	4,3%	0,13%	13,4%	18,2%	68,4%
LIMOUSIN	4,3%	0,12%	11,3%	25,8%	63,0%
LORRAINE	4,9%	0,07%	7,5%	28,5%	63,9%
MIDI PYRENEES	3,7%	0,09%	13,7%	14,5%	71,8%
NORD PAS DE CALAIS	5,4%	0,13%	7,2%	26,4%	66,5%
PAYS DE LA LOIRE	3,6%	0,05%	14,1%	22,1%	63,8%
PICARDIE	5,3%	0,09%	6,7%	25,8%	67,5%
POITOU CHARENTES	4,0%	0,06%	11,6%	20,2%	68,2%
PROVENCE COTE D'AZUR	4,1%	0,14%	13,3%	18,3%	68,3%
RHONE ALPES	4,1%	0,10%	16,9%	18,8%	64,3%
TOTAL France	4,3%	0,08%	11,7%	22,0%	66,3%

Les cases en grisé indiquent un pourcentage supérieur de la caractéristique analysée dans la région de France métropolitaine considérée par rapport à la moyenne nationale.

Tableau 6 : Répartition des pourcentages de ventes de Mediator® vendues en 2009 (Source : Panel Xpr-SO® de Celtipharm®) comparée au pourcentage de diabétiques (Source : P. Ricci, P-O Blotière, A. Weill, D. Simon, P. Tuppin, P. Ricordeau et H. Allemand (2010), « Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9 Novembre 2010, N° 42-43, pp 425-43) en fonction de la catégorie d'âge.

De ce tableau il ressort que :

- Les régions présentant une forte prévalence du diabète (i.e. supérieure à la moyenne nationale de 4,3% et apparaissant en grisé dans la colonne 2) ne correspondent pas forcément à celles où le taux d'ordonnances contenant du Mediator[®] est supérieur à la moyenne nationale (cases en grisé de la colonne 3). En effet, sur les 7 régions à forte prévalence du diabète, seules 3 d'entre elles présentent simultanément un taux d'ordonnances contenant du Mediator[®] supérieur à la moyenne nationale (Bourgogne, Nord-Pas-de-Calais et Picardie). Pour les 4 autres régions à forte prévalence du diabète le taux d'ordonnances contenant du Mediator[®] est inférieur à la moyenne nationale. Le recouvrement entre prévalence du diabète et délivrance de Mediator[®] n'existe donc pas ;
- Dans la colonne 3 correspondant à des ventes contenant uniquement du Mediator[®] (donc en grande partie hors du cadre de l'AMM) nous constatons une moyenne nationale de 11,7% dans ce panel et de surcroît que pour les 7 régions présentant des ventes supérieures à cette moyenne nationale seule 1 d'entre elles (la région Alsace) est une région où la prévalence du diabète est supérieure à la moyenne nationale ;
- Dans la colonne 4 correspondant à des ventes contenant du Mediator[®] associé à d'autres médicaments du diabète (donc dans le cadre de son AMM), sur les 12 régions présentant une délivrance supérieure à la moyenne nationale, 7 régions d'entre elles correspondent à des régions où la prévalence du diabète est supérieure à la moyenne nationale (Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Haute Normandie, Lorraine, Nord-Pas-de-Calais et Picardie) ;
- Dans la colonne 5 correspondant à des ventes contenant du Mediator[®] associé à d'autres traitement hors médicaments du diabète, sur les 9 régions présentant des ventes supérieures à la moyenne nationale de 66,3%, seules 2 d'entre elles (Nord-pas-de-Calais et Picardie) correspondent à des régions où la prévalence du diabète est supérieure à la moyenne nationale).

L'hypothèse 2.3. selon laquelle la répartition des ventes de Mediator[®] par région en France métropolitaine est différente de la prévalence du diabète par région en France métropolitaine ne peut donc pas être infirmée.

Ce travail de recherche indique par conséquent que de nombreuses délivrances de Mediator[®] se sont fait hors du cadre de son AMM (hypothèse 1 non infirmée) et que ces délivrances ont concerné une indication anorexigène (« coupe-faim ») compte tenu de ses répartitions de vente selon le sexe, l'âge et la région d'appartenance des patients (hypothèse 2).

Conclusion et voies de recherche

Ce travail de recherche était destiné à étudier la part de ventes du Mediator[®] hors périmètre de son Autorisation de Mise sur le Marché. Si la prescription d'un médicament hors AMM est possible légalement par un médecin qui en assume alors la responsabilité, elle pose la question des risques encourus par les patients l'utilisant dans une autre indication. Des signaux d'alerte résultant d'études de pharmacovigilance mettaient en évidence dès 2005 les risques d'apparition

d'hypertension artérielle pulmonaire et dès 2006 de valvulopathies cardiaques de régurgitation mitrales et aortiques, nécessitant une intervention chirurgicale de remplacement valvulaire cardiaque. Si des risques de prescription d'un médicament hors AMM peuvent être pris légitimement pour certaines utilisations (oncologie, pathologies rares, pathologies pédiatriques, etc.) ils sont plus difficilement acceptables pour des utilisations de « confort » mettant en jeu la vie du patient.

Les hypothèses de recherche principales de ce travail concernaient l'existence de signaux d'alerte d'utilisation hors AMM du Mediator[®] grâce à la comparaison de données de prévalence du diabète (pathologie correspondant à l'AMM du Mediator[®]) et l'analyse de panels « Sell out » des pharmacies pour ce produit.

La méthodologie utilisée dans cette recherche s'appuie sur les données issues du Panel Xpr-SO[®] de la Société CELTIPHARM[®]. Ce panel a été choisi car c'est un panel temps réel constitué de 3 004 officines représentatives de l'ensemble des pharmacies françaises. Les données de référence de cette étude concernent les ventes volumes en UC (Sorties consommateurs) extrapolées à l'ensemble des officines de France métropolitaine. L'analyse des tickets de vente, des prescriptions et du profil patient ont été réalisées sur la période de Janvier 2008 à novembre 2009 date du retrait de ce médicament.

Les résultats indiquent des ventes importantes de Mediator[®] en dehors du cadre de son AMM grâce aux analyses de la typologie des ventes réalisées en pharmacie et aux écarts observés entre des indicateurs de prévalence du diabète (sexe, catégorie d'âge et répartition régionale en France métropolitaine) et les pourcentages de répartition de ces mêmes indicateurs au sein des ventes de ce produit.

Ce travail de recherche qui repose sur un seul produit, le Mediator[®], pose plus largement le problème du suivi des prescriptions hors AMM des médicaments. Interrogé par un député membre de la mission Mediator[®] du Sénat ⁽¹⁾, Hubert Allemand, médecin-conseil national, a expliqué que la CnamTS ne peut pas établir d'évaluation globale du hors-AMM sur ses bases de données. « *On ne peut le faire que sur un dossier patient, voire en convoquant l'assuré. Pour l'observer, il faut un diagnostic clinique dont on dispose parfois si l'assuré est en affection de longue durée.* »

Ce dernier constat suggère l'utilisation de ce type de panel comme outil d'alerte de la part des autorités sanitaires afin d'éviter de nouveaux scandales sanitaires. Le Quotidien du Médecin ⁽¹⁷⁾ va dans ce sens et conseille « qu'à l'avenir, le volume de prescriptions hors AMM sera sous surveillance. Le projet de loi prévoit que le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) signe une convention avec les laboratoires qui engage ces derniers à « *mettre en œuvre, en direction des prescripteurs, des moyens d'information spécifiques lorsqu'il est constaté un usage trop important de la prescription hors AMM, et ce, sans motif légitime* ». « *Le CEPS pourra infliger une pénalité financière à l'entreprise qui n'aurait pas respecté ses engagements conventionnels* ».

Concernant de futures voies de recherche, il serait intéressant de dupliquer ce travail dans une autre pathologie que le diabète afin de confirmer le bien fondé de ce type d'approche consistant à comparer des indicateurs de prévalence d'une pathologie avec le pourcentage de la répartition de ces indicateurs appliquée aux ventes du

produit. Si la duplication de ces résultats corrobore notre travail de recherche ce type d'analyse pourrait constituer une méthode facilement mobilisable pour les Autorités de Santé dans le cadre de l'utilisation d'un produit hors du cadre de son AMM.

Bibliographie

- (1) Audition du directeur général de l'AFSSAPS par la mission commune d'information du Sénat sur le Mediator[®], du 17 février 2011.
- (2) F. Michelet (2010), « Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Mediator[®] (Benfluorex) », Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Rennes 1.
- (3) L'Express (2011), « Le Mediator[®] a coûté au moins 1,2 milliard d'euros à la Sécu », 5 Août 2011.
- (4) P. Drouin, J.F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, N. Balarac, J.P. Sauvanet (1999) : « Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères », Diabetes & Metabolism (Paris) 1999, 25, pp 72-83.
- (5) Site web de l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) : <http://www.alfediam.org>
- (6) P. Ricci, P-O Blotière, A. Weill, D. Simon, P. Tuppin, P. Ricordeau et H. Allemand (2010), « Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9 Novembre 2010, N°42-43, pp 425-431.
- (7) G. L. Pawan, P. M. Payne et E. C. Sheldrick (1971) : « Preliminary study on the effects of fenfluramine derivative, 'S992' in man », British Journal of Pharmacology, 41(2).
- (8) A. Laude (2011) : « Dans la tourmente du Mediator[®] : prescription hors AMM et responsabilités », Recueil Dalloz, 27 Janvier 2011, N°4, pp 253-258.
- (9) H. Allemand, M-J Auge-Caumon et N. Durand (2011) : « Les assises du médicament : encadrer les prescriptions hors AMM », Mai 2011.
- (10) U. Winterfield, M.F. Le Heuzey, E. Acquaviva et MC. Mourent (2009) : « Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective », Archives de pédiatrie, vol. 16, N°9, pp 1252-1260.
- (11) Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2007. Mediator (chlorhydrate de benfluorex) : mise à jour des données de pharmacovigilance, résultats de la réévaluation du bénéfice/risque et résultats de l'étude d'utilisation. AFSSAPS. <http://www.afssaps.fr>.
- (12) Dr Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie, Dr Aquilino Morelle, Enquête sur le Mediator[®], Igas, janvier 2011.
- (13) Audition de Jean-Philippe Seta, directeur opérationnel du laboratoire Servier, le 8 mars 2011 par la mission Mediator[®] du Sénat. <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20110307/mediator.html#toc3>
- (14) Alain Weill, Michel Païta, Phillippe Tuppin, Michel Piolot (2010), « Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès », Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Rapport réalisé en 2006 adressé à l'AFSSAPS le 28/09/2010.
- (15) Etude de la CNAMTS citée par WK-Pharma le 26 Mai 2011.
Source web : <http://www.wk-pharma.fr/actualites/detail/40179/mediator-78-de->

[prescriptions-hors-amm-en-2008.html](#)

- (16) Audition de M. le Professeur Hubert Allemand, médecin conseil de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés par la mission commune d'information du Sénat sur le Mediator[®], du 1er février 2011.
<http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20110131/mediator.html>
- (17) Le projet de loi sur le médicament encadre le hors AMM (2011), Le Quotidien du Médecin, 26 Juillet 2011, site web :
<http://www.lequotidiendumedecin.fr/information/le-projet-de-loi-sur-le-medicament-encadre-le-hors-amm>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
MEDIATOR 150 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de benfluorex 150,00 mg Pour un comprimé enrobé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

La posologie est habituellement de 3 comprimés par jour. Cette posologie peut être prescrite d'emblée ou atteinte progressivement de la manière suivante:

- 1^{ère} semaine: 1 comprimé par jour, au cours du dîner;
- 2^{ème} semaine: 2 comprimés par jour, 1 au cours du déjeuner, 1 au cours du dîner;
- à partir de la 3^{ème} semaine: 3 comprimés par jour, soit 1 au petit déjeuner, 1 au déjeuner, 1 au dîner.

En fonction des résultats biologiques, la posologie peut être diminuée à 2 comprimés par jour, voire 1 comprimé par jour.

En association à un régime adapté, Médiator constitue un traitement adjuvant: une surveillance régulière clinique et biologique de chaque patient sera instaurée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un des constituants.
- Pancréatites chroniques avérées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant.

Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante des concentrations sériques de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benfluorex lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas d'exposition fortuite, il conviendra d'interrompre ce traitement.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du benfluorex dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé au cours de l'allaitement

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention des conducteurs est attirée sur la somnolence pouvant survenir lors de l'utilisation de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été observés:

- troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou états vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles;
- très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, œdème de Quincke;
- élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rares).
- Confusion, troubles des fonctions cognitives: désorientation tempo-spatiale, troubles du comportement: agitation, délire, troubles de la perception: hallucinations (très rare).

4.9. Surdosage

En cas d'absorption massive, le traitement sera uniquement symptomatique: lavage d'estomac, diurèse osmotique, correction des troubles électrolytiques éventuels, surveillance de la pression artérielle, de l'état de conscience ainsi que des fonctions respiratoire et cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **autres antidiabétiques sauf insuline**,
Code ATC: **A10BX06**.

Actions de Médiator sur le métabolisme glucidique:

Chez l'animal, les effets suivants ont été observés:

- facilitation de la pénétration et de l'utilisation cellulaire du glucose (rat);
- diminution de l'hyperglycémie chez le rat diabétique (insulinoprive ou non), diminution de l'hyperglycémie (mesurée par l'aire d'HPO) chez le lapin.

Médiator n'a pas d'action sur l'insulino-sécrétion; la survenue d'hypoglycémie est peu probable.

Effet complémentaire de Médiator:

Une baisse de l'uricémie d'environ 14 % a été observée chez des patients obèses hyperuricémiques traités par Médiator en association à un régime adapté.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption gastro-intestinale est rapide et totale.

Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est maximal entre 1 et 2 heures.

L'élimination est rapide et totale par voie urinaire. Huit heures après l'absorption, 74 % de la dose administrée est éliminée dans les urines.

L'élimination se fait en 2 phases:

- une première phase rapide (60 % en 3 ou 4 heures);
- une seconde phase lente, de 36 heures environ.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, bicarbonate de sodium, carmellose sodique, cire d'abeille blanche, dioxyde de titane (E171), éthylcellulose, monooléate de glycérol, polysorbate 80, povidone, saccharose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 24, 30, 60, 100 ou 270 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

(Voir rubrique 4.2).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les laboratoires **SERVIER**

22, rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 317 553-3: 10 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 317 555-6: 20 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 317 556-2: 24 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 317 557-9: 30 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 317 558-5: 60 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 317 559-1: 100 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 371 971-4: 270 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Annexe 2 : Pourcentage par classe d'âge des patients diabétiques en 2008.

Tranche d'âge (ans)	2008							
	Hommes				Femmes			
	Prévalence diabète (%)	Population France	Nombre diabétiques	% de diabétiques	Prévalence diabète (%)	Population France	Nombre diabétiques	% de diabétiques
0-4	0,1	2 019 788	2 020	0,14%	0,1	1 931 710	1 932	0,16%
5-9	0,1	2 053 988	2 054	0,15%	0,1	1 955 257	1 955	0,16%
10-14	0,2	1 981 420	3 963	0,28%	0,2	1 885 053	3 770	0,30%
15-19	0,2	2 106 195	4 212	0,30%	0,2	2 015 488	4 031	0,33%
20-24	0,3	2 009 248	6 028	0,43%	0,3	1 994 427	5 983	0,48%
25-29	0,3	1 983 848	5 952	0,42%	0,4	2 028 013	8 112	0,66%
30-34	0,5	2 022 157	10 111	0,72%	0,5	2 054 201	10 271	0,83%
35-39	0,8	2 244 524	17 956	1,27%	0,7	2 280 543	15 964	1,29%
40-44	1,5	2 254 941	33 824	2,40%	1,3	2 313 087	30 070	2,43%
45-49	3	2 169 072	65 072	4,62%	2,3	2 251 756	51 790	4,18%
50-54	5,5	2 078 979	114 344	8,11%	3,9	2 186 749	85 283	6,89%
55-59	9	2 083 042	187 474	13,30%	5,9	2 180 286	128 637	10,39%
60-64	13,6	1 649 251	224 298	15,92%	8,6	1 747 758	150 307	12,14%
65-69	15,8	1 200 102	189 616	13,45%	10,5	1 346 568	141 390	11,42%
70-74	17,5	1 111 363	194 489	13,80%	12,3	1 384 201	170 257	13,75%
75-79	18,9	938 593	177 394	12,59%	13,7	1 343 212	184 020	14,86%
80-84	17,6	637 636	112 224	7,96%	12,8	1 099 838	140 779	11,37%
85-89	15,5	315 006	48 826	3,46%	11,8	667 511	78 766	6,36%
90 et plus	9,5	99 182	9 422	0,67%	7,3	337 963	24 671	1,99%
Total	4,2	30 958 335	1 409 278	100%	3,5	33 003 621	1 237 989	100,00%

2008					
Catégorie d'âge initial	Hommes diabétiques	Femmes diabétiques	Total de diabétiques	Nombre de diabétiques par catégorie d'âge finale	Pourcentage de diabétiques par catégorie d'âge finale
0-4	2020	1932	3951	7961	0%
5-9	2054	1955	4009		
10-14	3963	3770	7733	15976	1%
15-19	4212	4031	8243		
20-24	6028	5983	12011		
25-29	5952	8112	14064	26075	1%

30-34	10111	10271	20382	54302	2%
35-39	17956	15964	33920		
40-44	33824	30070	63894	180757	7%
45-49	65072	51790	116863		
50-54	114344	85283	199627	515738	19%
55-59	187474	128637	316111		
60-64	224298	150307	374605	705611	27%
65-69	189616	141390	331006		
70-74	194489	170257	364745	726159	27%
75-79	177394	184020	361414		
80-84	112224	140779	253003	414689	16%
85-89	48826	78766	127592		
90 et plus	9422	24671	34094		
Total	1409278	1237989	2647267	2647267	100%

Annexe 3 : Pourcentage par classe d'âge des patients diabétiques en 2009.

Tranche d'âge (ans)	2009							
	Hommes				Femmes			
	Prévalence diabète (%)	Population France	Nombre diabétiques	% de diabétiques	Prévalence diabète (%)	Population France	Nombre diabétiques	% de diabétiques
0-4	0,1	2 038 927	2 039	0,14%	0,1	1 950 162	1 950	0,15%
5-9	0,1	2 055 039	2 055	0,14%	0,1	1 959 209	1 959	0,15%
10-14	0,2	2 002 117	4 004	0,27%	0,2	1 903 744	3 807	0,30%
15-19	0,2	2 069 275	4 139	0,28%	0,2	1 981 092	3 962	0,31%
20-24	0,3	2 044 998	6 135	0,41%	0,3	2 019 971	6 060	0,47%
25-29	0,3	1 991 516	5 975	0,40%	0,4	2 033 749	8 135	0,63%
30-34	0,5	1 969 098	9 845	0,66%	0,5	2 001 759	10 009	0,78%
35-39	0,8	2 248 627	17 989	1,20%	0,7	2 284 465	15 991	1,24%
40-44	1,6	2 241 543	35 865	2,40%	1,3	2 297 102	29 862	2,31%
45-49	3,1	2 192 161	67 957	4,55%	2,3	2 272 191	52 260	4,05%
50-54	5,7	2 083 389	118 753	7,95%	4	2 194 813	87 793	6,80%
55-59	9,4	2 057 682	193 422	12,96%	6,1	2 167 818	132 237	10,25%
60-64	14	1 772 038	248 085	16,62%	8,7	1 876 893	163 290	12,66%
65-69	16,6	1 221 866	202 830	13,59%	10,9	1 355 809	147 783	11,45%
70-74	18,1	1 110 485	200 998	13,46%	12,5	1 370 493	171 312	13,28%
75-79	19,7	944 142	185 996	12,46%	14,2	1 337 184	189 880	14,72%
80-84	18,7	650 570	121 657	8,15%	13,5	1 111 775	150 090	11,63%
85-89	15,9	346 186	55 044	3,69%	11,9	736 850	87 685	6,80%
90 et plus	10,5	96 905	10 175	0,68%	7,9	331 142	26 160	2,03%
Total	4,4	31 136 564	1 492 962	100,00%	3,6	33 186 221	1 290 226	100,00%

2009					
Catégorie d'âge initial	Hommes diabétiques	Femmes diabétiques	Total de diabétiques	Nombre de diabétiques par catégorie d'âge finale	Pourcentage de diabétiques par catégorie d'âge finale
0-4	2 039	1 950	3 989	8 003	0%
5-9	2 055	1 959	4 014		
10-14	4 004	3 807	7 812	15 912	1%
15-19	4 139	3 962	8 101		
20-24	6 135	6 060	12 195		

25-29	5 975	8 135	14 110		
30-34	9 845	10 009	19 854		
35-39	17 989	15 991	33 980	53 835	2%
40-44	35 865	29 862	65 727		
45-49	67 957	52 260	120 217	185 944	7%
50-54	118 753	87 793	206 546		
55-59	193 422	132 237	325 659	532 205	19%
60-64	248 085	163 290	411 375		
65-69	202 830	147 783	350 613	761 988	27%
70-74	200 998	171 312	372 309		
75-79	185 996	189 880	375 876	748 186	27%
80-84	121 657	150 090	271 746		
85-89	55 044	87 685	142 729		
90 et plus	10 175	26 160	36 335	450 810	16%
Total	1 492 962	1 290 226	2 783 188	2 783 188	100%