

MEDIATOR : LES FAITS

INTRODUCTION

Les Laboratoires Servier sont essentiellement une maison de recherche qui a pour mission de mettre à disposition des patients et des médecins des solutions thérapeutiques. Depuis plus de 50 ans, nous avons mis sur le marché de nombreuses spécialités issues principalement de notre recherche. Aujourd'hui encore, nous consacrons 25 % de notre chiffre d'affaires à la recherche et au développement de nouveaux traitements à destination des patients.

Notre préoccupation a été et est toujours la santé des patients.

C'est pourquoi nous sommes particulièrement concernés par les conséquences que pourrait avoir entraîné le Mediator et comprenons leurs questions dans le contexte actuel. Nous sommes conscients des épreuves que les patients et leurs familles connaissent aujourd'hui.

Nous souhaitons donc apporter aux patients ainsi qu'au corps médical toutes les explications sur Mediator et avons déjà indiqué que nous assumerons toute notre responsabilité à leur égard.

Depuis quelques mois en effet, le Mediator a fait l'objet d'une intense attention médiatique et politique qui a occulté le débat scientifique et médical pourtant central.

En particulier, nous tenons à apporter des réponses au rapport de l'IGAS qui a cru pouvoir mettre en cause le Mediator et les Laboratoires Servier, alors même que ce rapport a été rédigé en six semaines sans qu'à aucun moment nous ayons pu être entendus, en violation totale de tout débat contradictoire (et ce en contradiction avec le Guide des Bonnes Pratiques édictées par l'IGAS elle-même).

De même, les chiffres annoncés relatifs aux conséquences de Mediator ne sont que des hypothèses et méritent d'être discutés et ce afin de mesurer les vraies conséquences de Mediator et pouvoir apporter une réponse médicale adaptée aux besoins des patients exposés.

En effet, les annonces faites dans les medias ont créé un climat de méfiance, voire de défiance, qui ne peut que nuire à la prise en charge des patients.

Il est en outre important que nous puissions être entendus dans le respect de principes essentiels tels que le contradictoire et le respect de la présomption d'innocence.

Les Laboratoires Servier tiennent donc à souligner certains éléments essentiels de ce dossier :

1. Le Mediator est un médicament qui n'est pas anorexigène chez l'Homme aux doses thérapeutiques recommandées.
2. Nous avons toujours été transparents vis à vis des autorités.
3. A ce jour et ce malgré les chiffres annoncés, aucune étude pertinente ne permet d'estimer avec précision le nombre de patients qui seraient décédés de valvulopathies causées par le Mediator.
4. Nous avons toujours agi de manière responsable pendant toute la vie de ce médicament.

1. Le Mediator est un médicament qui n'est pas un anorexigène chez l'Homme aux doses thérapeutiques recommandées et qui n'a pas les effets d'une amphétamine

Dès les années 50, Les Laboratoires Servier se sont investis dans la recherche sur le diabète et particulièrement dans le domaine de l'insulinosécrétion, ce qui a abouti à la mise sur le marché en France du premier sulfamide hypoglycémiant, le Glucidoral en 1956, suivie de celle du Diamicron en 1971.

Au cours de nos recherches, nous avons découvert en 1968 le benfluorex, une molécule possédant une efficacité prouvée sur le métabolisme des glucides et des lipides. Le Mediator (benfluorex) a obtenu son AMM en 1974 et a été commercialisé en 1976.

Dans son rapport, l'IGAS a tenté de montrer que le benfluorex est un produit anorexigène, ou plus communément un « coupe-faim » : dans un premier temps, l'IGAS situe le benfluorex au sein de la classe des amphétamines, une classe reconnue comme ayant des propriétés anorexigènes, puis elle crée un amalgame entre la structure chimique et l'activité pharmacologique avec un anorexigène retiré du marché, la fenfluramine. L'exposé de l'IGAS porte sur des données essentiellement biochimiques et pharmacologiques ainsi que sur des données partielles issues principalement de l'expérimentation chez le rat.

L'IGAS a ainsi délibérément ignoré toutes les données issues des études cliniques, a priori les données qui sont classiquement considérées comme les plus pertinentes pour évaluer le profil d'efficacité et d'acceptabilité du benfluorex chez l'Homme.

1.1. Le benfluorex n'a pas les propriétés d'une amphétamine

Dans son rapport, l'IGAS évoque une parenté chimique et donc estime t'elle une parenté pharmacologique avec l'amphétamine.

Sur le plan de sa structure chimique, l'amphétamine est une alpha méthyle phényle éthylamine. Le Benfluorex en diffère : le groupement phényle est substitué par un radical trifluorométhyle et le groupement amine par une fonction alcool, estérifiée par l'acide benzoïque. Ces modifications structurales sont suffisamment importantes pour modifier : 1) la taille et la structure tridimensionnelle du composé, 2) la polarité et la répartition électronique en son sein, et 3) par voie de conséquence les propriétés physico-chimiques, biopharmaceutiques, pharmacologiques et le profil thérapeutique du composé.

Or, l'IGAS a omis de vérifier, à partir des données pourtant obtenues dans différentes espèces animales et chez l'Homme, si le benfluorex se comportait ou non comme une amphétamine.

Une amphétamine se caractérise chez l'être vivant par les effets suivants :

- effets psychostimulants,
- effets psychiques (agitation, confusion, hallucinations),
- effet anorexigène
- effets addictifs avec des syndromes de sevrage,

- et effets cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle, arythmies).

Ces effets ne sont en règle générale pas retrouvés avec le benfluorex.

Les données cliniques démontrent que le benfluorex n'a pas les effets d'une amphétamine.

1.2. Le benfluorex n'est pas une fenfluramine « déguisée »

L'IGAS tente ensuite de rapprocher le benfluorex d'une molécule qui lui est chimiquement également apparentée, la fenfluramine. L'objectif est de montrer qu'une fois administrées à l'être humain, ces deux molécules se métabolisent en une même substance active, la norfenfluramine qui serait seule responsable de leur activité. La fenfluramine étant un anorexigène, le benfluorex, selon l'IGAS, en deviendrait un en toute logique.

Ces allégations sont fausses et la réalité est bien différente.

Contrairement aux affirmations de l'IGAS, il s'avère que le benfluorex arrive inchangé au niveau de sa cible thérapeutique, le foie et est ensuite métabolisé en S422, S1475 et norfenfluramine. Par ailleurs, contrairement aux dires du rapport de l'IGAS, outre le benfluorex, deux de ses métabolites principaux qui se retrouvent également dans le foie : le S422 (dérivé alcool après hydrolyse du benfluorex) et le S1475 (dérivé acide après oxydation du S422) possèdent des activités pharmacologiques responsables en partie des propriétés du produit sur le métabolisme des lipides et des glucides.

S'appuyant sur les faibles concentrations circulantes du benfluorex, les auteurs du rapport de l'IGAS choisissent délibérément de nier toute valeur aux résultats *in vitro* tels que ceux obtenus avec le benfluorex et ses métabolites sur hépatocytes (augmentation de l'expression des récepteurs à l'insuline, augmentation de la glycogénogenèse induite par l'insuline, inhibition de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse et de la lipogenèse).

Cette sélection arbitraire des données expérimentales pour étayer une théorie ne manque pas de soulever des interrogations sur la qualité du rapport de l'IGAS.

En effet, c'est la concentration d'une molécule à son site d'action qui est seule responsable de son effet pharmacologique et non sa concentration circulante (Rowland 1999). Dans le cas du benfluorex, le foie est l'organe principal responsable de ses propriétés sur le métabolisme glucidique et lipidique. Or, la présence de benfluorex inchangé a été démontrée au niveau du foie dans une étude de distribution tissulaire. Par conséquent, même s'il n'est pas détecté au niveau plasmatique, le benfluorex est présent à dose efficace au niveau du foie. De la même façon, la concentration circulante du métabolite S422 ne reflète pas sa concentration à son site d'action, également hépatique, et donc son activité pharmacologique.

Il faut souligner qu'une situation analogue est décrite pour la metformine, antidiabétique de type 2 de référence, dont la cible principale est le foie, au niveau duquel la concentration de metformine nécessaire à objectiver une activité pharmacologique est très supérieure (concentration de l'ordre du millimolaire) à la concentration plasmatique (de l'ordre de la dizaine de micromolaire).

Les évaluations, réalisées *in vitro*, de l'activité pharmacologique du benfluorex et de ses métabolites doivent donc être considérées comme pertinentes.

Comment expliquer sinon que le benfluorex et la fenfluramine aient des profils cliniques différents ?

Chez des patients en surpoids, le benfluorex (9 études incluant 747 patients) entraîne une baisse de poids moyenne de 1 kg versus une baisse moyenne de 3,1 kg avec la dexfenfluramine (23 études ; 1474 patients) lors d'études réalisées en double aveugle versus placebo, comparables en durée (3 mois) et en méthodologie.

Une baisse de poids moyenne de 1 kg est insuffisante pour soutenir, comme le fait l'IGAS, que Mediator serait un « anorexigène puissant ». Ainsi, il faut rappeler que, selon une guideline de la FDA, la perte de poids doit être au moins égale à 5% pour être pertinente au plan clinique.

Par ailleurs, les effets anorexigènes de la fenfluramine ne résultent pas uniquement de l'activité pharmacologique de la norfenfluramine comme l'affirme le rapport de l'IGAS. L'activité propre de la fenfluramine (Isoméride®, Ponderal®), composant circulant majoritaire après son administration à l'Homme, soutient en grande partie l'activité sur la prise alimentaire et la diminution du poids, point d'autant plus important à prendre compte que le benfluorex n'est pas métabolisé en fenfluramine.

La fenfluramine n'a pas d'action sur le métabolisme lipidique et une action modeste sur le métabolisme glucidique.

A l'inverse, le benfluorex a une action nette sur les paramètres lipidiques comparable à un médicament de référence, le clofibrate et une action nette sur les paramètres glucidiques comparable aux antidiabétiques de référence dont les plus récents.

Enfin, en termes d'effets secondaires, le benfluorex et la fenfluramine ont des profils très différents.

En prenant en compte les données cliniques, une approche écartée par l'IGAS, il s'avère que le benfluorex n'a pas le profil thérapeutique d'une fenfluramine « déguisée » et n'en avait d'ailleurs pas les indications.

1.3. Le benfluorex aux doses thérapeutiques n'est pas une spécialité anorexigène

Les inspecteurs de l'IGAS étayaient leur théorie sur la base d'une sélection de données issues de l'expérimentation animale. Or la très grande variabilité entre les différents modèles animaux (et notamment parmi les rongeurs) incite à une interprétation prudente. L'IGAS fait en effet allusion à un échantillon parmi les données précliniques disponibles, portant sur des rats (qui point essentiel, métabolisent le benfluorex d'une manière très différente par rapport à d'autres espèces animales et à l'Homme, concentration de la norfenfluramine >> S1475 chez le rat à l'opposé de l'Homme ou S1475 >> norfenfluramine) et sans groupe comparateur, pour conclure qu'il s'agit là d'un « *anorexigène puissant* ».

Il est regrettable que les investigations de l'IGAS n'aient pas porté sur l'ensemble des données précliniques à leur disposition.

L'hétérogénéité des résultats obtenus ne serait-ce que chez les autres rongeurs, aurait obligé l'IGAS à formuler des conclusions plus exactes.

Par ailleurs, afin d'évaluer si le Mediator est un « anorexigène puissant » ou non chez l'Homme, il aurait été plus logique d'examiner également les données disponibles dans le cadre des études pratiquées sur l'Homme qui sont les données les plus représentatives de l'action du Mediator en clinique humaine.

Comme indiqué précédemment, chez des patients en surpoids, le benfluorex entraîne une baisse de poids mineure de l'ordre de 1 kg.

A noter que dans les essais comparatifs chez le diabétique de type 2 ou le patient dyslipidémique, la perte de poids observée sous biguanides (phenformine, metformine), ou sous hypolipémiants (fibrates) est comparable à celle observée sous benfluorex, sans que l'on dise pour autant qu'il s'agirait de spécialités anorexigènes.

Or il est montré que la baisse modérée de poids observée sous benfluorex relève, selon le même principe que pour ces médicaments, de l'activité métabolique périphérique, et non pas d'une diminution centrale de l'appétit.

En considérant l'ensemble de ces données, Mediator n'est pas un médicament anorexigène chez l'Homme.

2. Les Laboratoires Servier ont toujours été transparents vis à vis des autorités

Il est important de rappeler que la stratégie de développement du Mediator est à replacer dans le contexte épidémiologique, physiopathologique, pharmacologique et réglementaire des différentes phases de son histoire. Dès la fin des années 60, tous les experts s'accordent pour définir un lien entre le diabète de type 2 et l'obésité. Le diabète de type 2 résulte en effet d'un déficit de la sécrétion d'insuline et d'une altération de son action au niveau des tissus cibles, qualifiée d'insulinorésistance. C'est dans ce contexte que le benfluorex a été sélectionné, en particulier du fait de ses effets sur les anomalies des métabolismes lipidique et glucidique justifiant parfaitement la logique du positionnement de Mediator. La mise en évidence de ses effets sur les profils glucidiques et lipidiques justifiait donc parfaitement la démarche de demande de son positionnement dans

l'indication traitement du diabète de type 2, et des hypertriglycéridémies, souvent accompagnées d'une obésité.

2.1. Une efficacité clinique démontrée chez le diabétique

Concernant la régulation glycémique, les 8 études cliniques du dossier d'AMM (1973) portant sur des patients traités de 3 à 18 mois concluaient à l'efficacité du benfluorex sur les anomalies de la régulation glycémique. En monothérapie, et par comparaison aux données de la littérature, l'effet du Mediator sur l'HbA1c, un marqueur clé du diabète, se situe au niveau des antidiabétiques les plus récents.

Concernant les anomalies lipidiques, quatre études du dossier d'AMM (1973), menées chez des patients diabétiques et/ou hyperlipoprotéïnémiques mettaient en évidence une baisse des triglycérides (TG) jusqu'à 40 %. Les études ultérieures ont montré une efficacité comparable à celle du clofibrate, un médicament de référence dans cette indication. Le benfluorex s'est donc situé comme une alternative, dans un premier temps aux fibrates, puis dans un second temps comme alternative en cas de contre-indication à l'association statine-fibrates.

2.2. Toutes les informations pertinentes ont été transmises aux autorités de santé

- La présence de norfenfluramine dans le métabolisme du benfluorex avait été décrite dès 1971 dans deux publications et consécutivement dans le dossier d'enregistrement de 1974 ainsi que lors des différentes demandes de Commissions de Pharmacovigilance.
- La réévaluation du service médical rendu, les conséquences en terme de remboursement ou de prix, la suspension et le retrait d'AMM ont été réalisés conformément aux dispositions et procédures en vigueur.
- Une fois l'AMM délivrée, il est obligatoire de communiquer auprès de médecins dans le cadre strict des indications agréées, et c'est ce qui a été fait.
- La communication des Laboratoires Servier a toujours été réalisée sous le contrôle des Autorités de Santé.
- Les Laboratoires Servier n'ont jamais rien falsifié ni dissimulé, ni tenté aucune manœuvre dans tous les documents adressés aux Autorités de Santé.
- Les délais d'évaluation de mise à jour d'AMM ne sont pas imputables aux Laboratoires Servier.
- La situation de Mediator à l'étranger n'a jamais été masquée, des retraits ayant été réalisés dans certains pays avant 2009 à la demande des Laboratoires Servier pour des raisons de prescriptions et de consommations infimes.
- Toutes les informations pertinentes ont également été transmises aux expérimentateurs dans des brochures lors des expérimentations cliniques, conformément à la réglementation.

2.3. Les études demandées ont été réalisées

- 30 novembre 2000 : à l'EMA, en présence de représentants des Autorités de Santé italiennes et françaises, les Laboratoires Servier s'engagent à soumettre des drafts de protocoles avant fin janvier 2001 : étude 12 mois versus acarbose (efficacité glycémie-lipides + suivi métabolites + paramètres hépatiques) et étude 12 mois avec suivi échocardiographique, éventuellement sur les mêmes patients,

- 01 février 2001 : envoi aux autorités françaises et italiennes d'un synopsis de protocole d'étude versus acarbose chez des diabétiques de type 2, incluant le suivi échocardiographique,
- suite aux seuls commentaires des autorités italiennes et à une étude de faisabilité négative sur le protocole tel que défini (mise en évidence de problèmes notamment liés aux choix du comparateur, critères d'inclusion, disponibilité des centres pour échocardiographie, centres de recrutement des patients), les dispositions suivantes ont été prises :
 - 2002-2004 : mise en place de « l'étude Moulin » (Mediator versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par sulfonylurées et intolérants ou contre-indiqués à la metformine),
 - 2004 : nouveau protocole avec suivi échocardiographique,
 - 2005 : étude de faisabilité et soumissions réglementaires correspondant à ce dernier protocole, obtention des autorisations (comités d'éthique, Conseil de l'Ordre des Médecins, préparation de la logistique).
- 2006-2009 : réalisation de l'étude REGULATE (Mediator versus pioglitazone chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par sulphonylurées) avec contrôle du profil lipidique, du poids, du NT-proBNP et évaluation échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche et de l'état valvulaire,
- Septembre 2009 : présentation des résultats de REGULATE à l'Afssaps.

Tous les rapports de pharmacovigilance (PSUR) de 2005 à 2009 du benfluorex ont été transmis aux Autorités de Santé aux périodes attendues.

Avant chaque passage en Comité Technique de Pharmacovigilance, une réunion d'harmonisation des bases de données avait lieu entre les Laboratoires Servier et le CRPV de Besançon pour comparer les données de leurs bases respectives et vérifier que chaque structure disposait de l'ensemble des données disponibles.

2.4. Pourquoi avoir voulu supprimer le suffixe « -orex » de la DCI ?

La Dénomination Commune Internationale (DCI) a été attribuée en 1970 au principe actif du Mediator sur la base de sa structure chimique « fluorée » et des premiers résultats pharmacologiques obtenus chez certaines espèces animales, dont le rat. En 1973, Les Laboratoires Servier ont souhaité le changement de la dénomination « Benfluorex » afin de la rendre cohérente avec les résultats obtenus chez l'Homme (effet sur le métabolisme glucidique et lipidique sans effet anorexigène). L'OMS a maintenu en 1974 le suffixe « OREX » considérant qu'elle devait refléter la structure chimique du produit.

Néanmoins, sur le plan réglementaire, la classification OMS, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) de benfluorex est la suivante :

- Avant 1997 : B 04 AX 07 (autres réducteurs du cholestérol et des triglycérides)
- 1997 : C 10 AX 04 (hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant)
- 2007 : proposition de l'Afssaps de classement en A 16 X (divers médicaments des voies digestives et du métabolisme)
- 2009 : A 10 BX 06 (autres antidiabétiques sauf insuline).

A aucun moment, le benfluorex n'a été classé thérapeutiquement parmi les anorexigènes.

En fait, « Benfluorex » exprime qu'il s'agit d'une molécule « fluorée » aux caractéristiques importantes.

3. A ce jour et ce malgré les chiffres annoncés, aucune étude pertinente ne permet d'estimer avec précision le nombre de patients qui seraient décédés à la suite de valvulopathies causées par Médiator.

3.1. Les études de la CNAMTS

Les deux études de la CNAMTS présentent des sources d'erreurs liées à une utilisation inappropriée du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information) comme base de données source utilisée pour réaliser des analyses médicales alors que c'est un outil indicateur d'activité hospitalière destiné à gérer les allocations budgétaires. Pourtant, dans un passé récent le même type d'erreurs avait déjà conduit à, par exemple, surestimer de 35% l'incidence nationale du mésothéliome (maladie professionnelle).

Au moins deux experts indépendants ont souligné les points faibles des deux études. En effet, le PMSI ne peut renseigner avec rigueur et fiabilité sur les causes de valvulopathies, sur leur gravité, sur les facteurs de risques associés, sur la chronologie d'apparition de la valvulopathie par rapport à la prise du médicament, et sur l'éventuelle prise d'autres médicaments connus pour induire des valvulopathies.

De plus, dans l'une des deux études de la CNAMTS, l'analyse cas par cas des décès faite par un expert spécialiste international des valvulopathies, le Professeur Acar, révèle que pour les 64 décès qui ont servi de valeur de départ pour extrapoler les résultats à la population exposée au médicament, au moins 26 décès n'avaient rien à voir avec la prise du médicament (cancers pour la plupart).

Au vu de ces biais pourtant évidents, les extrapolations qui ont été faites sont au minimum à prendre avec la plus grande circonspection.

D'ailleurs les chiffres annoncés varient de 500 à 2000 pour les décès possibles, c'est à dire dans un rapport de 1 à 4 selon les hypothèses retenues pour réaliser les extrapolations mathématiques, démontrant par là même l'imprécision de l'analyse. De l'avis même des auteurs de ces extrapolations, les estimations initiales étaient de 375 et 1400 qu'ils ont arrondi à 500 et 2000.

3.2. L'étude de Brest

Enfin, l'étude rétrospective de Brest apporte un "signal" à étudier sur la survenue de valvulopathies non expliquées par une cause connue. Cependant, cette étude cas-témoins présente elle aussi des biais clairement identifiés : les deux groupes comparés sont en fait très différents ; près de 30% de diabétiques en plus dans le groupe Mediator alors que l'on sait, depuis la réalisation de l'étude REGULATE menée exclusivement chez les diabétiques, que ceux-ci peuvent présenter des valvulopathies, de même plus d'un tiers des patients dans ce même groupe ont pris dans le passé ou en même temps de la dexfenfluramine.

Le Professeur lung (cardiologue expert reconnu des valvulopathies) a analysé l'origine des cas de valvulopathies de l'étude brestoïse ; sur les 17 cas pourtant répertoriés comme liés à la prise du benfluorex, seuls 2 semblent être des valvulopathies d'origine médicamenteuse et 6 autres sont possibles c'est-à-dire moins de la moitié des cas annoncés.

Du point de vue des patients, chaque cas identifié est un cas de trop, mais selon toute vraisemblance sans commune mesure avec les chiffres annoncés par les autorités puis relayés par les médias.

Il nous paraît indispensable, et les Laboratoires Servier sont bien entendu prêts à collaborer avec les autorités, de réaliser dans les plus brefs délais une étude rigoureuse conduite par des experts compétents dans le domaine des valvulopathies et de l'épidémiologie à partir des dossiers d'origine des patients.

Une première estimation plus factuelle pourrait être déjà réalisée à partir du nombre de cas de valvulopathies d'origine médicamenteuse diagnostiquées ces derniers mois suite aux milliers d'échocardiographies pratiquées par les cardiologues de France à tous les patients qui ont pris du Mediator.

Il pourrait apparaître que le nombre de cas possibles soit heureusement beaucoup plus rassurant que ceux trop hâtivement délivrés aux médias.

Cette simple démarche de bon sens permettrait dans un premier temps de rassurer les patients, leur famille et leur médecin qui ont été ces derniers mois particulièrement éprouvés par les informations qui ont pu circuler.

4. Les Laboratoires Servier ont toujours agi de manière responsable pendant toute la vie de ce médicament

Premièrement, il est important de rappeler que l'autorisation de mise sur le marché du Mediator a été renouvelée sans discontinuer depuis 1974 et ce, après de nombreux réexamens. Aussi pendant toute la commercialisation de ce médicament, les Laboratoires Servier ont toujours pleinement coopéré avec les autorités sanitaires et, en particulier, avec l'Agence du Médicament puis l'Afssaps.

Pendant 35 ans, le Mediator a donc fait l'objet d'une surveillance permanente par :

- les centres régionaux de pharmacovigilance français,
- l'Agence du Médicament,
- ainsi que par le Département de Pharmacovigilance du Laboratoire Servier.

Et ce n'est qu'en 1999, c'est à dire après 23 ans de commercialisation, qu'ont été notifiés le 1^{er} cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et le 1^{er} cas de valvulopathie sous Mediator.

Entre 1999 et 2005, ne sont rapportés que 2 nouveaux cas de valvulopathies et 2 nouveaux cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Un chiffre qui, compte tenu du nombre de patients traités par le médicament (plus de 2.5 millions patients traités), reste très faible et surtout comparable à la fréquence de ces affections survenant spontanément dans la population générale.

Aussi jusqu'en 2009, la Commission de Pharmacovigilance juge qu'il n'y avait pas de signal et ce après 33 ans de commercialisation.

Ce n'est qu'en 2009, qu'une série de cas rapportés à la Commission de Pharmacovigilance et couplée aux résultats de l'étude REGULATE initiée par les Laboratoires Servier, vont amener à la suspension de l'AMM du Mediator puis à son retrait.

Il est d'ailleurs indispensable de souligner que c'est la rigueur de l'étude REGULATE, seule étude répondant aux critères scientifiques rigoureux et classiquement attendus, qui a largement contribué à mettre en évidence le sur-risque de valvulopathie entraîné par le Mediator qui jusqu'alors n'avait été évalué que par des enquêtes comportant de nombreux biais et « limites méthodologiques », selon les termes mêmes de l'Afssaps.

L'étude REGULATE a aussi montré que les patients diabétiques pouvaient présenter des valvulopathies à l'état basal.

Par ailleurs, le nombre total de cas de valvulopathies rapportés sous Mediator est à mettre en parallèle avec, par exemple, celui plus important de Celance (un antiparkinsonien, le pergolide) et notifié depuis 2007. Or, en décembre 2010, ce médicament était toujours présent sur le marché français moyennant cependant une indication restreinte et une surveillance adaptée au risque de valvulopathies. C'est donc dans ce contexte que les Laboratoires Servier avaient proposé à la Commission d'AMM du 23 octobre 2009 de restreindre les modalités de prescription du Mediator tout en y associant une surveillance cardiologique adaptée.

En outre, d'autres médicaments associés à des valvulopathies médicamenteuses sont toujours sur le marché moyennant là encore une information appropriée dans leur notice :

- parmi les anti-migraineux : le Gynergene caféiné (ergotamine), le Desernil (methysergide) ;
- parmi les anti-parkinsoniens : le Parlodel (bromocriptine), le Bromo-Kin (bromocriptine), la Dopergine (lisuride) ;
- parmi les médicaments indiqués dans les hyperprolactinémies : le Dostinex (cabergoline) ;
- parmi ceux inhibant la lactation : Arolac (lisuride), Parlodel (bromocriptine), Bromo-Kin (bromocriptine)
- ou ceux indiqués dans le traitement d'appoint des troubles cognitifs et du syndrome de Raynaud : Vasobral (dihydroergocryptine).

Enfin, il est important de rappeler que deux génériques de benfluorex ont obtenu leur AMM dès 2008 et été mis sur le marché un mois avant la suspension de l'AMM du Mediator, ce qui confirme qu'aucun signal avant 2009 ne semblait devoir conduire au retrait de ce médicament.

De plus, nous tenons à rappeler que la commercialisation du Mediator s'est toujours faite dans le cadre des indications validées par les Autorités de Santé. Les prescriptions hors AMM ne peuvent être reprochées aux Laboratoires Servier qui au contraire ont mis en place un suivi de celles-ci. Mediator était un médicament utile dans le traitement du diabète et Les Laboratoires Servier ont été attentifs à ce que son usage ne soit pas dévoyé dans les indications qui n'étaient pas les siennes, notamment l'obésité et les surcharges pondérales isolées. Il s'agit là d'une dérive de prescriptions que les Laboratoires Servier ont combattue d'une part en rappelant les indications de Mediator par des courriers aux médecins et d'autre part en impliquant avec vigilance et attention son réseau de visiteurs médicaux. Il n'est donc pas exact de prétendre que ce produit aurait été prescrit en dehors de son indication à l'instigation des Laboratoires Servier.