

Benfluorex, valvulopathies cardiaques et diabète : intérêt des données médico-administratives

Alain Weill, Michel Païta, Philippe Tuppin, Jean-Paul Fagot,
Anke Neumann, Philippe Ricordeau, Hubert Allemand

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie, Paris, France

Déclaration de liens d'intérêts

- **équipe salariée de l'assurance maladie (la Cnamts est un établissement public) ;**
- **pas de lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique**

Le **12 octobre 2009**, demande de Catherine Hill (experte à l'Afssaps) en marge d'un colloque consacré à l'épidémiologie du cancer

« *La Cnamts peut-elle savoir avec ses bases de données s'il existe ou non une association entre l'exposition au **benfluorex** et les **valvulopathies cardiaques** ?* »

Informations connues sur le benfluorex à la mi-2009

- Commercialisation depuis 1976
- Nombre très restreint de publications scientifiques
- Le benfluorex est un dérivé fenfluraminique
- AMM « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* »
- Quelques notifications et trois publications de cas de valvulopathies cardiaques de régurgitation : Rafel Ribera J *et al.* 2003, Noize *et al.* 2006, Boutet *et al.* 2009
- Revue prescrire, Biam.....

Protocole

**Étude observationnelle : Étude de cohorte
(exposé/non exposé) dans un groupe
« homogène » de diabétique de 40 à 69 ans**

Durée du suivi : 2 années

**Effets indésirables recherchés : valvulopathie de
régurgitation avec hospitalisation**

Objectif

- **préciser, chez les personnes diabétiques, un lien éventuel entre une exposition au benfluorex et une valvulopathie cardiaque de régurgitation**
- **tester dans l’affirmative un effet dose.**

Étude de cohorte exposé / non exposé (méthode)

Une cohorte de type exposé / non exposé à partir du SNIIRAM chaîné au PMSI (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010)

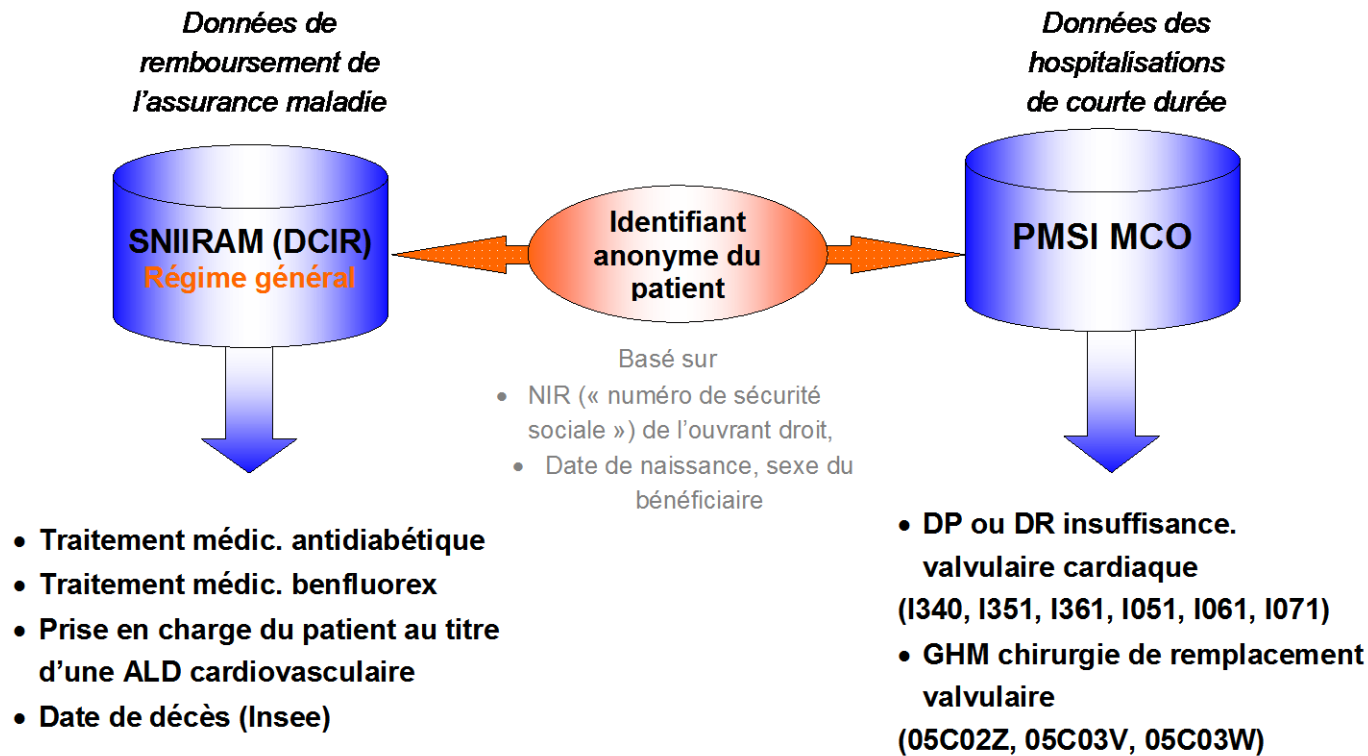
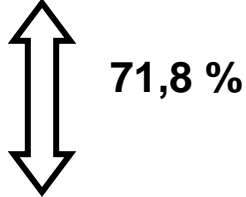


Table 1 : critères utilisés pour l'inclusion des personnes dans la cohorte de diabétiques et pour définir l'exposition au benfluorex

patients de la cohorte	au moins 3 dates de remboursement différentes en 2006 de médicaments antidiabétiques (classe ATC A10) âge compris entre 40 et 69 ans en 2006
exposés	au moins un remboursement de benfluorex en 2006 cip = 3175579 (mediator® 150 mg boîte de 30) cip = 3175591 (mediator® 150 mg boîte de 100)
non exposés	pas de remboursement de benfluorex en 2006, en 2007 et 2008

Structure d'âge et de sexe des diabétiques exposés au benfluorex

	G2diabétiques E+					
	Hommes	%	Femmes	%	Total	%
< 40	548	0,9%	1 565	2,6%	2 113	3,5%
40 à 49	2 753	4,6%	4 210	7,0%	6 963	11,6%
50 à 59	8 068	13,4%	10 246	17,0%	18 314	30,4%
65 à 69	8 027	13,3%	9 904	16,5%	17 931	29,8%
70 à 79	4 667	7,8%	7 384	12,3%	12 051	20,0%
80 et +	989	1,6%	1 842	3,1%	2 831	4,7%
total	25 052	41,6%	35 151	58,4%	60 203	100,0%



71,8 %

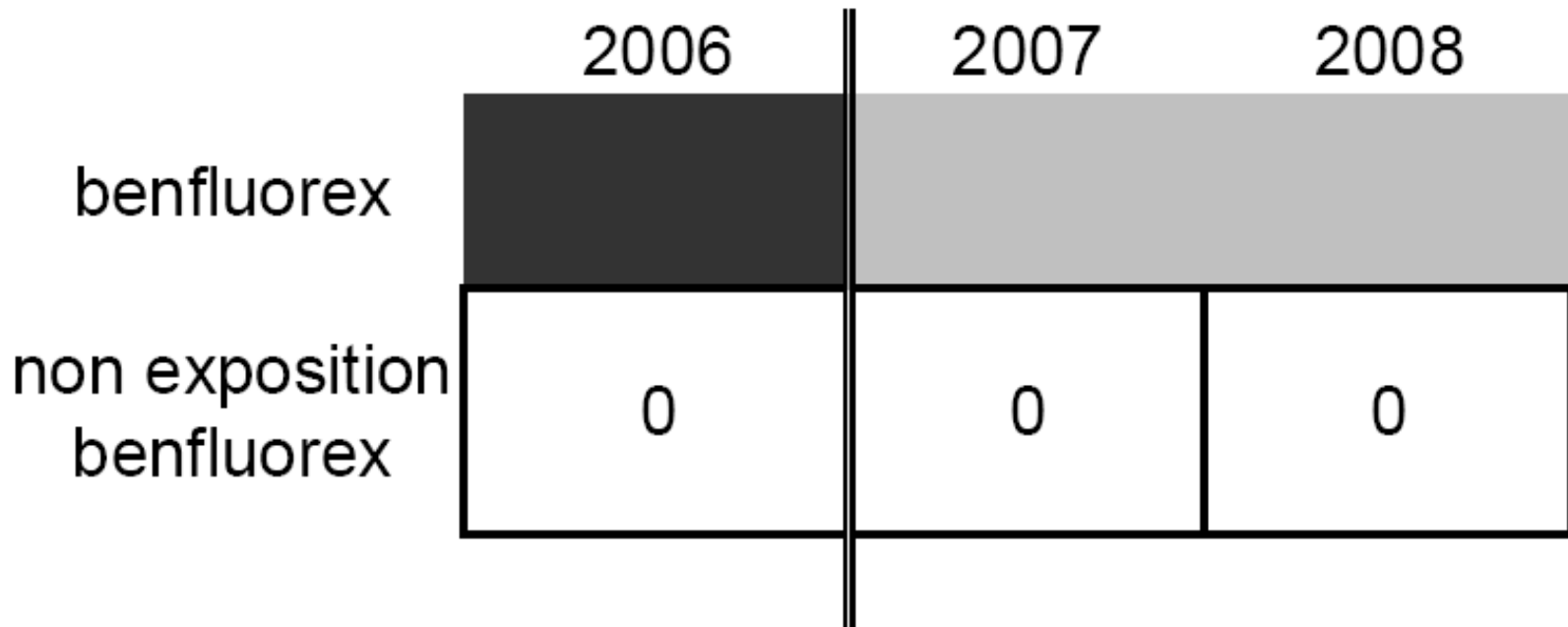
Taux de diabétiques exposés au benfluorex en 2006 par âge et par sexe

classe d'âge	Hommes	femmes
40 à 44	3.3%	6.1%
45 à 49	3.6%	6.5%
50 à 54	3.5%	6.2%
55 à 59	3.3%	5.9%
60 à 64	3.0%	5.2%
65 à 69	2.6%	4.2%

Taux de diabétiques hospitalisés en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque (pour 100 000 patients diabétiques)

classe d'âge	Hommes	femmes
40 à 44	3.6	4.1
45 à 49	11.8	19.2
50 à 54	36.2	15.8
55 à 59	21.9	29.9
60 à 64	39.1	28.2
65 à 69	48.0	38.2

Definition exposition au benfluorex



méthode

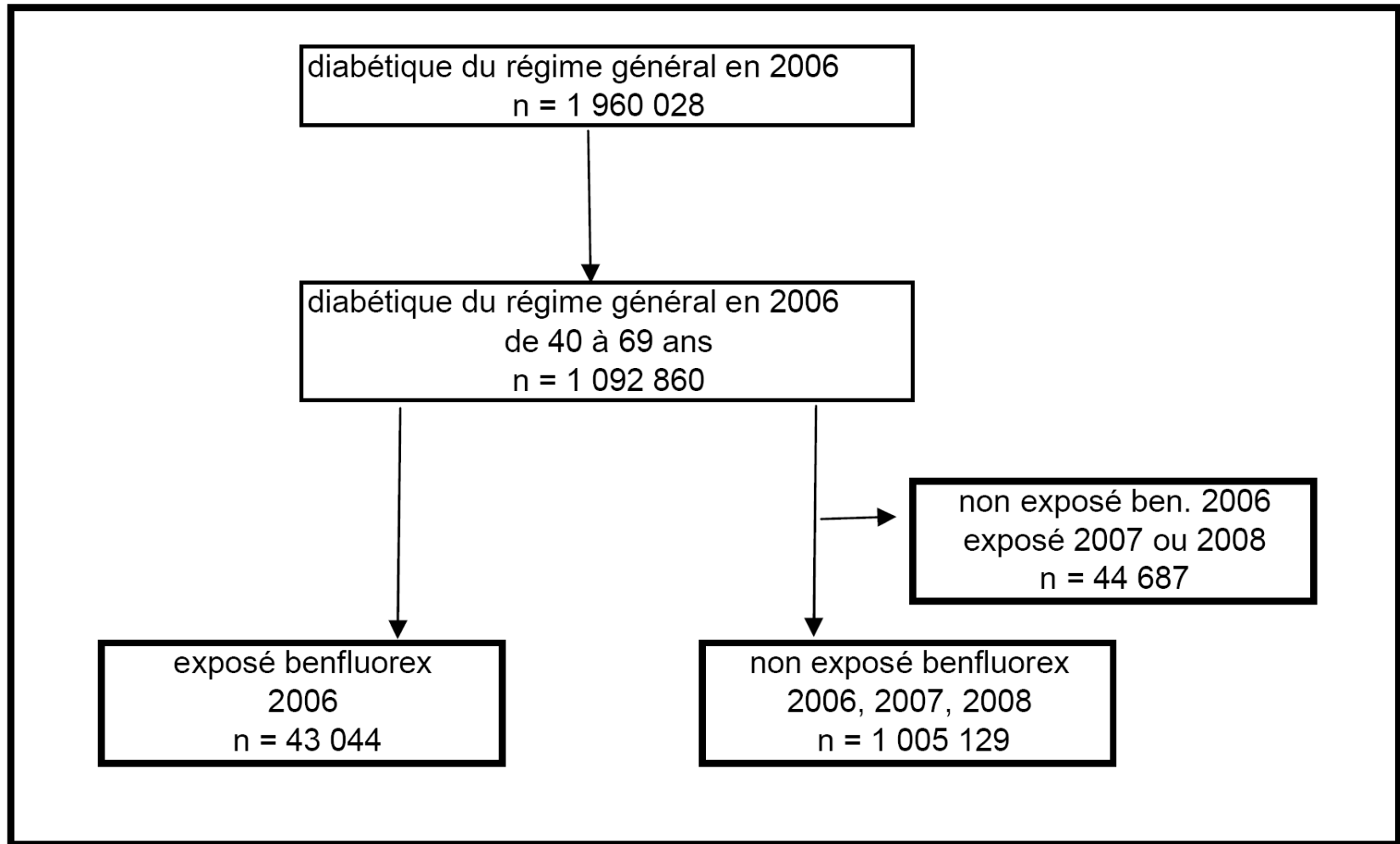


Table 3 : caractéristiques des diabétiques exposés et de non-exposés

	exposés	non-exposés	significativité
effectifs	43 044	1 005 129	
âge (moyenne)	57,3	58,3	***
âge (écart type)	7,2	7,3	
%femme	56,4	42,0	***
%homme	43,6	58,0	***
% ALD	76,3	81,1	***

* < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001.

Étude de cohorte exposé / non exposé (résultats)

Une cohorte exposé / non exposé à partir du SNIIRAM et du PMSI
(Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010)

Diagnostic à l'admission	Incidence pour 100,000		Risques relatifs (RR)	
	non-exposés	Exposés benfluorex	RR brut [IC 95%]	RR ajusté ¹ [IC 95%]
Insuffisance valvulaire.				
Insuffisance mitrale	27	76	2.9 [2.2 - 3.7]	3.1 [2.4 - 4.0]
Insuffisance aortique	18	43	2.5 [1.8 - 3.5]	2.6 [1.9 - 3.7]
Chirurgie de remplacement	9	34	4.0 [2.7 - 5.9]	4.4 [3.0 - 6.6]
	8	28	3.7 [2.4 - 5.6]	3.9 [2.6 - 6.1]

Étude de cohorte exposé / non exposé (résultats)

Une cohorte exposé / non exposé à partir du SNIIRAM et du PMSI (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010)

dose de benfluorex remboursé en 2006 (g)	Incidence Ins valv pour 100,000 patients-années	Risque relatif brut [IC 95%]	Risque relatif ajusté ¹ [IC 95%]
0	26.6	1.0	1.0
< 41*	50.1	1.9 [1.1 - 3.1]	2.1 [1.3 - 3.5]
≥ 41	91.2	3.4 [2.6 - 4.6]	3.6 [2.7 - 4.8]

- **Codage des valvulopathies retenues**
« valvulopathies de régurgitation toutes causes »
- **Chaînage de deux bases indépendantes en terme de collecte de données**
- **Censure à gauche**
- **Ajustement sur des variables cliniques**

- **relation dose-effet**
- **Intérêt du calcul risque absolu pour les décisions de santé publique**

conclusion

- Le benfluorex était significativement associé à des hospitalisations pour insuffisance valvulaire cardiaque dans les deux années suivant son utilisation.
- Les patients exposés au benfluorex avaient un triplement du risque de fuite de la valve mitrale et un quadruplement du risque de fuite de la valve aortique. Le risque de chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque était également quadruplé.
- Le chaînage entre la base de données de remboursement (SNIIRAM) et la base de données d'hospitalisation (PMSI) est un outil précieux pour étudier en condition réelle d'utilisation des médicaments ayant des effets indésirables graves entraînant une hospitalisation

conclusion



Caisse Nationale
Le Médecin Conseil National
Adjoint au Directeur Général

Date : 27 OCT. 2009

Monsieur Jean MARIMBERT
Directeur général
AFSSAPS
143/147, bd Anatole France
93285 SAINT DENIS CEDEX

Monsieur le Professeur Didier HOUSSIN
Directeur Général de la Santé
Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des
Sports et de la Vie Associative
14, avenue Duquesne
75350 PARIS CEDEX 07 SP

N/réf : DIR/CABMCN-D-2009-D-10139

Monsieur le Directeur général,
Monsieur le Directeur général de la santé, cher collègue,

Nous avons été informés, en marge d'un colloque sur l'épidémiologie du cancer le 12 octobre dernier, d'une relation de causalité possible entre la consommation de benfluorex (Médiator®) et certaines valvulopathies cardiaques. Après une revue rapide de la littérature sur le sujet, nous avons pris l'initiative de réaliser une enquête de cohorte exposé-non exposé dans une population de personnes diabétiques âgées de 40 à 69 ans, à partir des données chaînées du SNIIRAM et du PMSI.

Nous constatons que l'usage du benfluorex chez les malades diabétiques est associé significativement dans les deux années qui suivent à des valvulopathies de régurgitation mitrales, aortiques et tricuspidiennes, ainsi qu'à des actes chirurgicaux de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle pour des valvulopathies de régurgitation.

Nous tenions à vous informer très rapidement des conclusions de cette étude qui suggèrent fortement l'existence d'un effet indésirable sévère lié à l'utilisation de ce médicament, comme en attestent notamment les risques relatifs très élevés que nous avons calculés. Un rapport préliminaire détaillé est joint en annexe.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général, Monsieur le Directeur général de la santé, cher collègue, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Hubert ALLEMÂND

PJ : Benfluorex et valvulopathies cardiaques : une étude de cohorte sur 1 092 858 personnes traitées pour diabète. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Paris, octobre 2009 ; 10 pages.

Copie : Monsieur van Rockeghem Directeur général de la CNAMTS

réactivité

Les conclusions ont été transmises à la direction de l'Afssaps dès le 27 octobre 2012, soit au bout de 15 jours

Ve congrès international d'épidémiologie ADELFI/ÉPITER du 12 au 14 sept. 2012 à Bruxelles, Épidémiologie et santé mondialisée