

BENFLUOREX, VALVULOPATHIES ET DECES : UN AUTRE REGARD.

Professeur J. ACAR ancien PU PH et chef de service de cardiologie hôpital Tenon. PARIS

Fondateur avec le Prof. J.P. Maurat du groupe de travail Valvulopathies de la Soc. Fr. de Cardiologie et ancien Chairman du Working group Valvular Heart Disease de la Soc. Eur. de Card.

Depuis quelques mois le Benfluorex (B) (Mediator) à pris une place considérable dans les mondes audiovisuels, médicaux et même politiques et judiciaires.

Bien que la commercialisation du produit ait été interdite en novembre 2009, l'intérêt suscité par cette médication persiste en raison de sa large diffusion depuis 1976 et du risque de complications cardiovasculaires qui auraient pu être méconnues et continuer à évoluer.

Dans les débats ouverts à ce sujet, quels sont, en janvier 2011 les points acquis et ceux qui font encore l'objet de controverses ?

Points acquis.

Ils résultent d'un certain nombre d'études observationnelles bien étayées par des données cliniques écho cardiographiques et anatomiques. Ce sont, entre autres, les publications du Irène Frachon et coll. (1), de Tribouilloy et coll. (2) et de F. Le Ven (3), ces auteurs rapportant 40 cas au terme d'une enquête coopérative française.

Plusieurs points semblent maintenant bien établis :

1/Le B. peut léser les valves cardiaques aortiques, mitrales et parfois tricuspides. Point particulier : chez le même patient, plusieurs valves peuvent être intéressées (31 cas sur 40 dans l'étude coopérative sus-citée) (3).

2/ Le profil de ces maladies valvulaires est bien dessiné.

Il s'agit surtout de femmes (âge moyen 50 à 60 ans), le tableau le plus fréquent est celui d'une insuffisance valvulaire restrictive, aortique ou mitrale mais pouvant intéresser 2 ou 3 valves. L'aspect écho cardiographique doit attirer l'attention : ces insuffisances sont de type restrictif avec épaissement et rétraction des feuillets et des cordages de l'appareil valvulaire mitral ou des cuspidés aortiques. La cinétique des valves est réduite avec coaptation imparfaite expliquant leur incontinence.

Points à signaler : il n'y a pas de fusion des commissures ni de calcification parfois observées dans l'insuffisance mitrale rhumatismale, cause classique d'insuffisance valvulaire restrictive.

L'examen anatomique montre des valves épaissies, rétractées d'aspect blanchâtre sans sténose ; à l'examen histologique un tissu collagène épais engaine les valves sans altérer l'architecture d'ensemble.

3/Quelle est la fréquence de ces lésions valvulaires chez les patients exposés au B. ?

On dispose d'une étude prospective randomisée, l'étude Regulate initiée par les Laboratoires Servier. (4) et pilotée dans sa partie écho cardiographique par le Professeur G. Derumeaux. Cette étude menée sur 847 diabétiques de type 2 comporte 2 branches : sulfamide / mediator vs sulfamide / pioglitazone et des examens échographiques à T0 et T52 (après 52 semaines de traitement).

2 informations ont été obtenues :

- des anomalies valvulaires minimales avec « fuite triviale » ont été dépistées dans 51% des cas avant toute exposition au B.

- dans le groupe exposé au B. une incidence accrue des fuites principalement aortiques considérées comme triviales a été constatée : 26,5% vs 10,9% $p < 0,0001$ soit 2 à 3 fois plus que dans le groupe témoin.

Aucune régurgitation sévère n'est à signaler et la durée d'évolution suivie n'excédait pas un an.

Des lésions mineures des valves sont donc fréquentes dans ces délais.

4/ Le B. peut être responsable de lésions valvulaires sévères entraînant insuffisance cardiaque, intervention sous CEC avec remplacement valvulaire et, éventuellement, décès.

Dans la série bien documentée de Le Ven-Tribouilloy et coll, 15 patients ont été opérés. (3)

5/Les valvulopathies liées au B. sont à rapprocher de celles induites par d'autres drogues, telle que l'Isoméride. Elles relèvent vraisemblablement de la même pathogénie : l'activation des récepteurs valvulaires sérotoninergiques 5HT_{2b} par un métabolite commun le norfenfluramine.

Pour ces diverses raisons, l'arrêt de commercialisation du B. était parfaitement justifié et selon le rapport de l'IGAS aurait dû être moins tardif (10).

Points en discussion.

1/Ils sont nombreux car on manque encore d'informations sur cette affection rare dont 61 cas seulement avaient été signalés à la pharmacovigilance en décembre 2010.

Quelle est l'ampleur du problème, le nombre de sujets exposés ? On ne peut donner de chiffres précis le B. a été commercialisé de 1977 jusqu'à fin 2009, soit une exposition totale de plusieurs millions de personnes.

2/Que deviennent les lésions à l'arrêt du B. ? Il n'y a pas encore d'informations suffisantes (5) ; les données expérimentales chez l'animal avec la fenfluramine (Ponderal) montrent qu'à l'arrêt de la prise les lésions se stabilisent et régressent avec le temps. Chez les patients traités par la dexfenfluramine (isoméride), 1 an après l'arrêt du produit on notait l'absence d'aggravation et de cas émergents et même dans certains cas une régression.

3/ Est-il possible de chiffrer le risque de valvulopathies sévères entraînant une insuffisance cardiaque et/ou une correction chirurgicale par une prothèse et/ou le décès du patient ? C'était le but de deux grandes enquêtes statistiques réalisées par la CNAM et rapportées récemment. CNAM 1 (6), CNAM 2 (7) et notes complémentaires (8). Ces enquêtes ont croisé deux bases de données : le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie,(SNIIRAM) qui comporte des informations sur des prescriptions remboursées et le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui fournit des données sur les hospitalisations...

La première enquête (6) a eu le mérite de montrer 2 faits importants à partir d'un lots de 43 044 patients exposés au moins une fois au B. dans l'année 2006 et faisant partie d'une population de plus d'1 million de diabétiques âgés de 40 à 69 ans :

a/ les risques d'hospitalisations en 2007-2008 de patients atteints de valvulopathies étaient 3,1 fois plus élevés chez les patients exposés au B. que dans la cohorte non exposée.

b/ il y avait une relation entre la dose cumulée de B. prise en 2006 et le risque de chirurgie pour régurgitation valvulaire en 2007-2008, avec une dose seuil estimée à 41 grammes de B. (soit 3 mois de traitement).

Ce sont là des arguments en faveur du rôle pathogène du B. sur l'état cardio-vasculaire.

La deuxième enquête CNAM 2 (7) avec son complément (8) s'est attachée aux relations B., valvulopathies, décès. Elle a porté à partir du SNIIRAM sur une population de 303 336 utilisateurs de B. (âge moyen 53 ans) en 2006 dont 597 ont été hospitalisés pour insuffisance valvulaire une ou plusieurs fois et ont été suivis de 2006 à 2009 (48 mois au maximum).

Sur ce lot 50% ont eu un ou plusieurs remplacements valvulaires avec 33 décès post chirurgie.

2 arguments plaidaient en faveur du rôle nocif de B. :

- Un taux inhabituellement élevé de chirurgie poly-valvulaire.
- Une consommation de B. plus importante dans le groupe de patients avec complications cardio-vasculaires que dans le groupe exempt de ces complications.

En ce qui concerne ces décès, 64 sont rapportés au cours du suivi (2006-31/07/2010). Les informations sur ce groupe de patients décédés sont données tableau 7 (8). Lors d'une réunion exceptionnelle de la Commission nationale de la pharmacovigilance du 15 novembre 2010 (9), Mme Catherine Hill, sur la base de ces études en extrapolait les conclusions à 2600000 utilisateurs et estimait le nombre de décès à 550 pour 4,4 ans de suivi moyen et même à 690 en tenant compte d'une moyenne de 1,1 année d'utilisation de B. avant 2006. Considérant que le risque* de décès par valvulopathies était

multiplié par 3 par le B. , elle estimait que les 2/3 des décès étaient liés au B. soit 465 cas. Cette conclusion paraissait, en accord avec l'analyse des causes des 64 décès qui sont à la base de cette étude. Au total, selon Madame Hill, on pourrait attribuer au B. :

- 465 décès après un suivi de 5,5 ans
 - 3 500 hospitalisations pour insuffisance valvulaire après 4 ans de suivi.
 - 1 750 chirurgies cardiaques après 4 ans de suivi.
- * risque assimilé à celui trouvé dans une population différente de diabétiques dans CNAM1 (6).

Cette estimation serait même inférieure à la réalité pour différentes raisons. Des projections encore plus pessimistes dans la presse jusqu'à 2000 décès ont évidemment suscité une vive inquiétude dans la population.

Pour intéressantes qu'elles soient, ces études CNAM (7 et 8) appellent des **réserves** :

1/La principale réserve tient au mode de sélection des Insuffisances valvulaires.

En raison de la méthodologie choisie (PMSI), « les critères utilisés pour définir la maladie valvulaire de régurgitation » (7) nous paraissent très incomplets et sont source d'erreurs.

Ils sont précisés tableau 2 (7) et **reposent seulement sur l'utilisation de 2 codes :non rhumatismal ou rhumatismal.**

Or les insuffisances valvulaires rhumatismales de l'adulte sont devenues rares en France et ne sont guère observées que dans la minorité de patients originaires de pays à forte endémie de rhumatisme articulaire aigu (en pratique l'Afrique pour les résidents en France) ; cette donnée (origine des patients) n'est pas « précisable » dans l'étude rapportée. De surcroît, les anomalies échographiques de certaines insuffisances mitrales rhumatismales sont très proches de celles observées dans les

régurgitations liées au B.. En témoignent les variations de cotations constatées dans l'enquête d'une hospitalisation à l'autre. Ces cotations de PMSI datent et ne répondent pas à la réalité. On devrait tenir compte des principales étiologies : dégénératives, les plus fréquentes (qui augmentent avec l'âge) puis infectieuses, rhumatismales, ischémiques pour la valve mitrale et autres étiologies rares (dont font partie les valvulopathies post B.)

Pour l'insuffisance mitrale deux précisions manquent :

- l'insuffisance mitrale était-elle pure ou associée à une sténose ? Ce qui signerait, dans la 2^e éventualité, une étiologie rhumatismale.
- l'insuffisance mitrale est-elle organique ou fonctionnelle sans lésion des valves ? Ces insuffisances mitrales fonctionnelles deviennent, dans certains cas, volumineuses (cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque).

Il est très regrettable que **manquent totalement des informations fondamentales** :

- Les données des échographies
- Les comptes-rendus opératoires
- Les examens anatomo-pathologiques des valves excisées.

2/ La deuxième réserve tient à l'analyse au cas par cas des 64 observations de décès (Tab 7)(7).

- Dans 7 cas, aucune cardiopathie n'est mentionnée (obs. 1. 10. 21. 22. 33. 46. 52).
- Dans 11 cas, la responsabilité de B. comme cause de décès paraît très improbable. (Autre étiologie de la valvulopathie ou comorbidité lourde justifiant le décès).

Obs. 2. Décès par « Endocardite infectieuse » **précédant** une insuffisance mitrale (IM) et une insuffisance aortique (IA) opérés.

Obs. 11. Décès post chirurgie pour tumeur maligne de l'utérus « contexte » d'insuffisance mitrale.

Obs. 12. Décès cause inconnue, non hospitalier. Contexte de tumeur maligne du sein et d'insuffisance aortique.

Obs. 13. Décès par « trouble vasculaire aigu de l'intestin » (infarctus mésentérique probable) avec un contexte d'insuffisance mitrale et infarctus 2 mois auparavant (IM de cardiopathie ischémique ?)

Obs. 29. Encéphalopathie et insuffisance mitrale. Décès non hospitalier.

Obs. 31. Décès par infarctus du myocarde
Insuffisance mitrale avec IVG
(Cardiopathie ischémique)

Obs. 38. Hémorragie cérébrale + insuffisance aortique.

Obs. 43. Insuffisance rénale terminale et pancréatite

Obs. 54. Décès par endocardite infectieuse (abcès de la rate) insuffisance aortique, embolie pulmonaire.

Obs. 63. Valvulopathie mitrale opérée. Décès post opératoire. Il est spécifié « acte thérapeutique par voie vasculaire pour une **sténose mitrale** » (sans doute valvuloplastie percutanée). Il s'agit donc d'un rétrécissement mitral (probabilité d'une maladie rhumatismale).

Obs.64. Là aussi, **rétrécissement mitral** + valvulopathie aortique (probabilité d'une maladie rhumatismale).

- Dans 37 cas il est fait mention d'une **chirurgie de remplacement valvulaire par prothèse.**

Plusieurs observations font partie des décès des 2 groupes précédents (Obs. 2, 21, 63 et 64).

Restent 33 cas :

Ils se répartissent en :

- Décès précoces post opératoires – 17 cas (< 1 mois)
(Obs. ; 3, 5, 8, 9, 18, 20, 23, 26, 27, 28, 34, 35, 37, 44, 50, 51, 59)

Le décès est à imputer à la valvulopathie (stade évolutif) et/ou à l'acte chirurgical et aux comorbidités.

- Décès tardifs postopératoires (au-delà de 1 mois) : 16 cas.

(Obs. 6, 14, 16, 24, 30, 39, 47, 48, 49, 53, 55, 57, 58, 60, 61, 62)

Ces décès sont en rapport avec la pathologie des porteurs de prothèses valvulaires (dysfonctionnement myocardique. Complications prothétiques) et en rapport avec les comorbidités.

Dans ce groupe des opérés, le B. peut être responsable d'un certain nombre de valvulopathies, **au même titre que d'autres étiologies.**

- **Dans le dernier groupe de 13 patients**, il n'y a pas eu de chirurgie. Les décès sont compatibles avec une valvulopathie qui peut être liée au B, sans preuve formelle.

(Obs. 4, 7, 15, 17, 19, 25, 32, 36, 40, 41, 42, 45, 56)

Au total, les informations disponibles sont très insuffisantes.

Sur les 64 décès, 7 observations (1^{er} groupe) manquent de tout diagnostic cardiologique.

Sur les 57 cas restants :

- 11 fois le B. ne paraît vraiment pas en cause (19,3%)

- 46 fois (dont le groupe d'opérés) il pourrait être en cause au **même titre qu'une autre étiologie** (80,7%).

Il n'y a pas de preuve documentée en faveur de telle ou telle

étiologie hormis quelques cas évidents de cardiopathies ischémiques, de valvulopathies infectieuses ou post rhumatismales.

Plusieurs points sont à souligner, concernant les patients décédés (64 cas).

1/ **Leur âge** relativement élevé (en moyenne 69 ans) par rapport à celui des 303 259 patients exposés au B. (52,8 ans). Deux patients seulement ont moins de 55 ans (Obs. 57 et 64)

2/**Le nombre très élevé** (presque tous) de patients **sous ALD** (plus de 90% des cas) : Diabète (1/3 des cas), HTA sévère (15,5% des cas), maladies coronaires (15,5% des cas, mais sur combien de patients avec coronarographies ?), insuffisances respiratoires graves, néphropathies sévères.

Il est très probable que ces comorbidités souvent graves ont du avoir une responsabilité dans la morbidité et la mortalité des cohortes étudiées. Il est impossible d'en faire abstraction.

En définitive, le décompte des étiologies est le plus souvent impossible dans cette analyse des décès.

Compte tenu de l'âge, d'un diabète dans le 1/3 des ALD et des autres comorbidités, on s'attendrait à un nombre important de cardiopathies dégénératives et ischémiques.

On ne peut évidemment éliminer plusieurs causes associées dont le B. mais cela reste une hypothèse.

Remarques concernant :

1 - les remplacements pluri valvulaires :

21 décès sont comptabilisés par les auteurs fig 2 (8).

Sur les tableaux 7 et 8 (8) il n'est cependant fait mention d'une polyvalvulopathie opérée que dans 14 cas (observations 2- 3 – 8 – 14 (? possible) – 23 – 51 – 55 – 57 – et 59 – 60 – 61 – 62 – 63 – 64 .

2 – l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Seuls doivent être retenus les cas « d'HTAP pré capillaire » sans étiologie précise. Cela suppose la connaissance des PAP et des pressions capillaires pulmonaires (ou oreillette gauche). Sur les 21 cas détaillés, tableau 9 (8), il est précisé que le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire a été porté par voie vasculaire (sans doute cathétérisme) dans 4 cas seulement (obs. 73 – 75 – 76 – 83 -) et dans les 17 cas restants ? .

Très souvent la P.A.P. est enregistrée lors d'un examen écho cardiographique par écho Doppler à partir d'un flux tricuspide. Dans cette éventualité a-t-on connaissance des pressions de l'oreillette gauche ou de la pression capillaire ?

Sur les 21 cas de décès (tableau 9 (8))

- 7 fois la cause du décès est inconnue
- 4 fois le diagnostic de cœur pulmonaire chronique pourrait être raisonnablement envisagé (sur les données fournies) obs. 65 et 71, insuffisance respiratoire ; obs. 70 embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire ; obs. 80 pneumopathie interstitielle avec fibrose.
- 3 fois est rapportée une insuffisance ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque (obs. 66 – 68 – 85). S'agissait-il vraiment d'une HTAP primitive ? ou d'HTAP secondaire à la cardiopathie gauche ?

CONCLUSIONS le 15 janvier 2011

Travail intéressant mais préliminaire dont il ne faut pas méconnaître les difficultés de réalisation. Il apporte des données utiles mais comporte des lacunes et des erreurs tenant à la méthodologie utilisée et à une analyse peu rigoureuse de la cohorte des patients décédés. Ces enquêtes ne permettent pas une estimation fiable de la fréquence des valvulopathies sévères liées au benfluorex.

De ce fait, toute extrapolation sur ces bases à l'ensemble des patients exposés au benfluorex nous paraît arbitraire. Il serait souhaitable que d'autres enquêtes soient entreprises avec une méthodologie différente et une recherche rigoureuse des critères d'imputabilité de la complication cardiaque à telle ou telle étiologie.

Pourquoi ne pas prendre comme base d'étude les seuls cas opérés d'insuffisance valvulaire sévère sans étiologie reconnue (d'après des données cardiologiques fiables cliniques et chirurgicales). La comparaison avec un groupe de contrôle exempt de tout traitement par benfluorex serait certainement souhaitable.

Bibliographie

¹ Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. PLoS One. 2010 Apr. 12;5(4):e10128.

² Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P, et al. Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. Eur J Echocardiogr. 2010 11 614-628

³ Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G et coll. valvular heart disease associated with benfluorex therapy ; results from the French multicentre registry Eur. J. Echocardiogr . 2010 dec 30

4 Compte rendu de l'étude Regulate in National Pharmacovigilance Committee: Minutes of Tuesday 29September 2009 meeting.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d3586501cd537d588059288f37135194.p

⁵ Mediator : les messages de la SFC à la population des cardiologues. Docteur Catherine Desmoulin The heart org. 13 déc. 2010 Itv du Professeur Geneviève Derumeaux Présidente de la Société Française de Cardiologie

⁶ Weill A, Païta M, Tuppin P et al Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010 19 1256-1262

⁷ Weill A, Païta M, Tuppin P, Piolot M . Rapport du 28/ 09/ 2010 adressé à l’Afssaps. Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès *Caisse nationale de l’assurance maladie, Paris, France.*

⁸ *Note complémentaire destinée à l’Afssaps.* Cnamts – DSES – DEPP – Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès 28/09/2010

⁹ Direction de l’Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques *Département de Pharmacovigilance* Commission Nationale de Pharmacovigilance Exceptionnelle Compte rendu de la réunion du lundi 15 Novembre 2010

¹⁰ IGAS : A.Morel, A-C. BENSADON, E.MARIE, Enquête sur le Mediator, 15janvier 2011