

Prise en charge des patients ayant été traités par anorexigènes et présentant des symptômes pouvant évoquer une hypertension artérielle pulmonaire

Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues et pneumologues

Madame, Monsieur,

A la suite de la parution dans la revue « American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine » d'une étude réalisée par une équipe française sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)¹, l'Afssaps (Agence de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) et la DGS (Direction Générale de la Santé) souhaitent vous faire part des éléments suivants :

Cette étude, menée d'octobre 2002 à octobre 2003 avait pour objectifs de décrire les caractéristiques cliniques et hémodynamiques de l'HTAP et d'estimer la prévalence de cette pathologie dans la population générale selon une définition standardisée. 674 patients atteints d'HTAP ont été identifiés au cours de l'étude. La prise d'anorexigène durant une période de moins de 3 mois à plusieurs années a été retrouvée chez 64 de ces patients soit dans 9,5 % des cas. Le délai entre la dernière prise d'anorexigène et la survenue des premiers symptômes d'HTAP variait de 2 ans à **plus de 5 ans**.

Il est rappelé que le risque d'HTAP, évoqué après les premiers résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance mise en place pour surveiller le profil de sécurité des anorexigènes, avait conduit à réaliser l'étude IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study, New England Journal of Medicine²). Cette étude avait montré que le risque de développer une HTAP était de 10 à 20 fois plus élevé chez les patients ayant reçu des anorexigènes que dans la population générale, en particulier pour la fenfluramine et la dexfenfluramine **et pour des durées d'utilisation supérieures à 3 mois**. Ces résultats avaient conduit l'Agence du Médicament, dès octobre 1995, à modifier les conditions de prescription et de délivrance des anorexigènes (amphétaminiques ou fenfluramines) afin de limiter leur utilisation. En septembre 1997, les spécialités Isoméride® (dexfenfluramine) et Pondéral® (fenfluramine) ont été retirées du marché par l'Agence du Médicament en raison du risque d'HTAP et de cardiopathies valvulaires. En octobre 1999, la ré-évaluation européenne du rapport bénéfice-risque des anorexigènes amphétaminiques (fenproporex, méfénorex, clobenzorex et amfépramone) a abouti à la suspension définitive des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) encore existantes en raison notamment d'un profil de tolérance défavorable en termes de risque d'effets indésirables cardiovasculaires, d'HTAP et de pharmacodépendance.

En 1998, une étude publiée dans la revue Chest³, portant sur 62 patients exposés aux dérivés de la fenfluramine et atteints d'HTAP, signalait que le délai entre la prise d'anorexigène et l'apparition des symptômes variait considérablement selon les individus, avec un délai moyen de 49 mois (écart-type: 68 mois).

Aussi, compte-tenu de la gravité de l'HTAP dont le diagnostic, difficile, est souvent posé à un stade avancé de la maladie, l'Afssaps et la DGS, par mesure de précaution, ont souhaité recommander aux patients ayant été traités par anorexigène* et qui présenteraient des signes pouvant évoquer une HTAP (essoufflement, malaise à l'effort, douleur dans la poitrine), de consulter leur médecin traitant.

L'Afssaps et la DGS souhaitent donc vous apporter les précisions suivantes sur les modalités de prise en charge des patients venant consulter dans ce contexte :

L'HTAP est une affection rare (moins de 2 nouveaux cas par an et par million d'habitants) dont la physiopathologie et les différentes étiologies restent encore mal connues. L'HTAP peut être idiopathique, familiale ou associée à différentes pathologies telles qu'une maladie du tissu conjonctif, une maladie cardiaque congénitale, une hypertension portale, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou associée à la prise d'anorexigènes. Elle est classiquement définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne supérieure à 25 mmHg au repos, et 30 mmHg à l'effort (ces données étant obtenues lors d'un cathétérisme cardiaque droit).

Le symptôme caractéristique devant lequel le diagnostic d'HTAP peut être évoqué est la dyspnée d'effort. Des syncopes, une fatigue récurrente et des douleurs à la poitrine peuvent être également associées. Chez un patient présentant ces symptômes et pour lequel l'interrogatoire indique une prise ancienne d'anorexigènes, en particulier durant une période cumulative supérieure à 3 mois, le bilan devra systématiquement comporter une **échographie cardiaque** afin de rechercher des signes d'élévation de la PAP systolique. Ceci ne doit en aucun cas excludre la démarche habituelle de recherche des autres diagnostics possibles.

En cas de diagnostic d'HTAP, le patient devra être orienté vers un centre de référence**, régional ou national, de prise en charge de cette pathologie.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

¹Humbert, M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Feb 2, 2006.

² Abenhaïm, L et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335: 609-16

³ Simonneau, G et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. Chest, 1998; 114:195S-199S.

A n n e x e

***Liste Anorexigènes :**

- dexfenfluramine : ISOMERIDE, DEXFENFLURAMINE SERVIER, GLYPOLIX,
- fenfluramine : PONDERAL, PONDERAL LONGUE ACTION, FENFLURAMINE SERVIER, FENFLURAMINE SERVIER A ACTION PROLONGEE,
- clobenzorex : DININTEL,
- fenproporex : FENPROPOREX A ACTION PROLONGEE,
- méfénorex : INCITAL,
- amfépramone : MODERATAN, TENUATE DOSPAN, PREFAMONE CHRONULES, ANOREX, DERFON

Ainsi que toute préparation magistrale (« amaigrissante ») contenant un ou plusieurs de ces principes actifs.

**** Centres de Référence de prise en charge de l'HTAP en France :**

- Service de Médecine Interne, Hôpital Saint André, Bordeaux
- Service de Pneumologie, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest
- Service de Pneumologie, Hôpital Côte de Nacre, Caen
- Service de Pneumologie, Hôpital Antoine Bédère, Clamart
- Service de Pneumologie et service de Médecine Interne, CHU Dijon, Dijon
- Service de Cardiologie, Hôpital Pierre Zodba-Quitman, Fort de France, Martinique
- Service de Pneumologie, Hôpital Albert Michallon, Grenoble
- Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, Lille
- Service de Pneumologie, CHR Hôpital Calmette, Lille
- Service des Pathologies respiratoires, Hôpital du Cluzeau, Limoges
- Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel, Lyon
- Service de Cardiologie, Hôpital La Timone, Marseille
- Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille
- Service de Pneumologie, Hôpital Amaud de Villeneuve, Montpellier
- Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris XIVe
- Service de Pneumologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris XVe
- Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac
- Service de Médecine Interne, Hôpital Robert Debré, Reims
- Service de Cardiologie, Hôpital de Pontchaillou, Rennes
- Service de Pneumologie, Hôpital Laennec, Saint Herblain
- Service de Pneumologie et des Maladies Infectieuses, CH Sud- La Réunion, Saint-Pierre, La Réunion
- Service de Pneumologie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg
- Service de Pneumologie, Hôpital Larrey, Toulouse
- Service de Pneumologie, CHU Tours, Tours
- Service de Pneumologie, CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy