

Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès

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

Introduction

Quatre études observationnelles^{1,2,3,4} ont montré que le benfluorex, dérivé de la fenfluramine, était significativement associé à des valvulopathies cardiaques de régurgitation mitrales et aortiques ainsi qu'à des chirurgies de remplacement valvulaire. Après exposition au benfluorex le risque de chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque était multiplié par un facteur 4. Le mécanisme d'action rapporté est une activation des récepteurs sérotoninergiques présents à la surface des vaisseaux pulmonaires et des valves cardiaques par un métabolite toxique, la norfenfluramine^{5,6,7}.

Le 30 novembre 2009 l'Afssaps a suspendu l'AMM du benfluorex considérant que le rapport bénéfice-risque était défavorable compte tenu du risque avéré de valvulopathie associé à la prise de ce médicament et de son efficacité modérée dans l'indication octroyée par l'AMM : adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale (diabète de type 2). Suite à la décision de l'Afssaps l'European Medicines Agency (EMA) a également recommandé le 18 décembre 2009, le retrait des médicaments contenant du benfluorex dans l'Union européenne, parce que «leurs risques, notamment le risque de maladie des valvules cardiaques, sont plus importants que leurs avantages»⁸.

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 Mar 30.

³ Compte rendu de l'étude régulée in National Pharmacovigilance Committee: Minutes of Tuesday 29 September 2009 meeting.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d3586501cd537d588059288f37135194.pdf (accessed 5 November 2009). French.

⁴ Weill A, Païta P, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 9999: 1–7. In press.

⁵ Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 75-81.

⁶ Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102(23): 2836-41.

⁷ Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 6-9.

⁸ Press release European Medicines Agency 18 December 2009, EMA/CHMP/815033/2009 Press Office http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/benfluorex/Benfluorex_81503309en.pdf (accessed 28 December 2009).

Dans une thèse de diplôme d'État de docteur en pharmacie soutenue le 25 juin 2010 à Rennes et dont le sujet était *l'utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Médiator® (benfluorex)* il est fait la mention suivante page 106 : « *En résumé, d'après les études réalisées, il semblerait qu'il y ait eu ces dernières années entre 150 et 250 hospitalisations chaque année en France, liées directement à une toxicité du Médiator et ayant entraîné une trentaine de décès. Si nous multiplions par 30 ans de commercialisation, le nombre de morts pourrait être entre 500 et 1000 morts. Ces données sont à tempérer. Il faudrait vérifier que le nombre de prescription a été stable au cours du temps.* »⁹

Le quotidien Le Monde a publié le 24 août 2010 un Point de vue intitulé « *Mediator : Combien de morts ?* » du député Gérard Bapt, rapporteur spécial de la mission santé pour la Commission des finances qui reprend ces informations : « *Une étude universitaire évalue entre 500 et 1000 le nombre de décès en relation directe avec le Médiator.* »¹⁰

A la suite de la parution de cet article l'Afssaps a saisi la CNAMTS dès le 25 août 2010 pour réaliser *une analyse épidémiologique sur une cohorte qui permettrait d'avoir un début de documentation de l'impact du benfluorex sur la mortalité.*

L'objectif de ce travail était de fournir des éléments objectifs pour savoir s'il existait une association possible entre des cas d'exposition au benfluorex et des décès consécutifs à une insuffisance valvulaire cardiaque.

2 Méthode

Nous avons réalisé une étude de suivi d'une cohorte de personnes exposées au benfluorex en 2006 à partir des données anonymes du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)^{11,12}. A la date de ce travail nous ne disposions plus, dans le SNIIRAM, des données individuelles anonymes de consommation médicamenteuse d'avant 2006.

Toutes les personnes affiliées au régime général étaient éligibles à l'exception de celles des sections locales mutualistes (étudiants et fonctionnaires). La population source était ainsi

⁹ Michelet F. Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance ; à propos du retrait du Médiator® (benfluorex). Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie présentée et soutenue le 25 juin 2010. Université de Rennes 1. Faculté de pharmacie.

¹⁰ Gérard Bapt. Point de vue : Mediator : Combien de morts ? Le monde du 24/08/2010. http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-de-morts_1402014_3232.html

¹¹ Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev Epidemiol Sante Publique. 2010 Aug;58(4):286-90.

¹² Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010; 19: 256-265.

composée de 48,4 millions de personnes assurées au régime général, soit environ 76% de la population résidente en France. Les personnes exposées étaient définies par le remboursement d’au moins une boîte de benfluorex en 2006.

Après chaînage des données les événements recherchés dans le PMSI [médecine-chirurgie-obstétrique (MCO)] de la période 2006 à 2009 étaient une ou plusieurs hospitalisations pour une insuffisance valvulaire toutes valves cardiaques et toutes causes confondues (tableau 1).

Tableau 1 : critères utilisés pour définir la maladie valvulaire cardiaque de régurgitation

	PMSI MCO avec un diagnostic principal ou relié =
hospitalisation pour insuffisance valvulaire	I340 Insuffisance (de la valvule mitrale) non rhumatismale
	I051 Insuffisance (de la valvule mitrale) rhumatismale
	I351 Insuffisance (de la valvule) aortique non rhumatismale
	I061 Insuffisance (de la valvule) aortique rhumatismale
	I361 Insuffisance (de la valvule) tricuspide non rhumatismale
	I071 Insuffisance (de la valvule) tricuspide rhumatismale

Nous avons recherché pour chacune de ces personnes le statut vital jusqu’au 31 juillet 2010, soit un suivi de 55 mois. Le décès dans le SNIIRAM est connu pour les personnes du régime général (hors fonctionnaires et étudiants), à partir des données issues du statut vital Insee. Ces données sont alimentées par les fichiers du Répertoire national des identifiants des personnes physiques (RNIPP) puis du RNIAM (Répertoire national des identifiants de l’assurance maladie), du RFI (Référentiel individus) et enfin du SNIIRAM. Tous les décès certifiés par l’Insee sont transmis au RNIAM. Ce RNIAM est aussi enrichi de décès dit « non certifié » par l’INSEE (par exemple personne née à l’étranger, résidant en France et décédant à l’étranger).

Nous avons étudié pour chaque personne décédée toutes les hospitalisations à partir du PMSI (Groupe homogène de malade (GHM), diagnostic principal et relié, durée de chaque séjour, ainsi que le mode de sortie : transfert, domicile ou décès). Il existait environ 800 codes dans la nomenclature des GHM sur la période 2006-2008 (PMSI V9 puis V10) et près de 2 300 en 2009 (PMSI V11). L’hypothèse implicite est que les éléments médicaux contenus dans le résumé standardisé anonymisé (RSA) du PMSI, notamment pour les hospitalisations conduisant au décès, vont permettre de connaître la cause la plus probable du décès.

Deux exemples illustrent cette démarche.

Cas n° 1 : homme de 78 ans décédé en soins palliatifs avec un diagnostic de leucémie myéloïde chronique. La cause du décès retenue est une leucémie myéloïde chronique.

Cas n° 2 : femme de 53 ans décédée au cours d’une hospitalisation pour insuffisance de la valvule aortique non rhumatismale et insuffisance de la valve mitrale avec une chirurgie de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle. Cette hospitalisation suivait une

précédente en cardiologie avec un acte diagnostique de cathétérisme cardiaque avec un diagnostic d'insuffisance de la valvule aortique non rhumatismale et insuffisance de la valve mitrale. La cause du décès retenue est l'insuffisance valvulaire mitrale et aortique.

Pour chaque cas de décès l'ensemble des hospitalisations étaient analysées. Par ailleurs nous avons recueilli la notion d'Affection de Longue durée (ALD) avec le diagnostic (code CIM-10) et la date de début, la quantité de benfluorex délivrée entre le 1^{er} janvier 2006 et la date du décès et les traitements antidiabétiques et anticoagulants.

En définitive la détermination des causes supposées de décès à l'aide du PMSI a répondu en règle générale au schéma suivant¹³ :

Si le décès avait eu lieu à l'hôpital, la cause de décès supposée correspondait au diagnostic principal du séjour au cours duquel le décès est survenu, quand le code CIM 10 de ce diagnostic principal était une maladie. Lorsque le code CIM 10 était un traitement (chimiothérapie, radiothérapie...), on utilisait alors le diagnostic relié pour déterminer la cause de décès supposée (par exemple cancer du poumon).

Si le décès n'avait pas eu lieu à l'hôpital mais que l'individu avait été hospitalisé au cours des quatre derniers mois (c'est-à-dire au cours du mois de décès ou de l'un des trois mois précédents), on utilisait de la même manière les diagnostics principaux et reliés des deux derniers séjours à l'hôpital.

Si le décès n'avait pas eu lieu à l'hôpital et que l'individu n'avait pas été hospitalisé au cours des quatre derniers mois, la cause de décès retenue était déterminée de façon probabiliste en tenant compte des affections les plus graves. Il était tenu compte des comorbidités, notamment potentiellement létales comme les tumeurs et affections malignes, les autres pathologies cardiovasculaires et différents facteurs pouvant avoir une influence sur le décès (âge...).

A la date de ce travail nous ne disposons pas du PMSI 2010. Pour les décès survenus à la fin du premier semestre 2010 la cause était le plus souvent ignorée. Dans quelques cas néanmoins l'analyse de l'ensemble des hospitalisations de 2006 à 2009 a permis de donner des éléments d'orientation. Cette méthode de détermination des causes probables de décès produit un biais dû au fait que seuls les décès précédés d'une hospitalisation sont parfaitement documentés. En particulier, elle ne permet de renseigner aucun décès brutal à domicile ou sur la voie publique : AVC, arrêt cardiaque sur trouble du rythme, suicide, accident....

L'utilisation du SNIIRAM par les agents habilités de la CNAMTS a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil en novembre 2001 et d'un arrêté ministériel du 11 avril 2002 relatif à sa mise en œuvre. En octobre 2007, un second arrêté a permis l'utilisation de la variable décès

¹³ Cette méthode de détermination des causes probables de décès a été utilisée pour un travail médico-économique : Myriam Mezzarobba. Les coûts de la dernière année de vie en 2008 et ses conséquences pour les dépenses de santé. DSES, Caisse nationale de l'assurance maladie.

avec la date exacte issue des données de statut vital de l'Insee et de la Caisse nationale de l'assurance vieillesse. Le statisticien ayant extrait les données était habilité « *profil 30* » pour le croisement de données médicales sensibles.

Les traitements des données ont été réalisés avec le logiciel SAS version 9.01.

3 Résultats

3.1. Description de la population de la cohorte

L'étude portait sur 303 259 personnes exposées au benfluorex en 2006 dont 72,6% de femmes (tableau 2). L'âge moyen était de 52,8 ans.

Tableau 2 : caractéristiques d'âge et de sexe des personnes exposées au benfluorex en 2006

classe d'âge	hommes	femmes	Total
0-19	630	2 314	2 944
20-24	677	5 273	5 950
25-29	1 303	9 136	10 439
30-34	2 458	13 169	15 627
35-39	4 240	17 493	21 733
40-44	6 477	21 411	27 888
45-49	8 987	24 452	33 439
50-54	11 526	28 554	40 080
55-59	14 514	30 968	45 482
60-64	11 732	23 723	35 455
65-69	8 339	16 472	24 811
70-74	6 471	13 717	20 188
75-79	3 819	8 518	12 337
80-84	1 561	3 641	5 202
85-89	372	1 062	1 434
90+	71	179	250
Total	83 177	220 082	303 259

Données SNIIRAM régime général hors SLM

3.2 Hospitalisations pour valvulopathie cardiaque par régurgitation et décès dans la cohorte des exposés

Parmi les 303 259 personnes 556 avaient été hospitalisées au moins une fois pour valvulopathie cardiaque par régurgitation durant la période 2006-2009 soit 184 pour 100 000 (46 pour 100 000 personnes-années). Pour 303 (54%) la ou les hospitalisations étaient motivées par une insuffisance de la valvule mitrale, pour 270 (48%) une insuffisance aortique et pour 77 (18%) une insuffisance tricuspidiennne. Le total est supérieur à 100% en raison des atteintes polyvalvulaires.

Parmi les 556 personnes hospitalisées une ou plusieurs fois pour valvulopathie cardiaque par régurgitation durant la période 2006-2009 on a observé 58 décès (10,4%) en 55 mois (figure 1). Les taux de décès observés pour les différentes valvulopathies étaient respectivement de 12,5% pour les atteintes de la valve mitrale et de 7,4 % pour les atteintes de la valve aortique.

Dans le sous-groupe des 180 patients ayant eu une chirurgie de remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire 17 patients étaient décédés (9,4%).

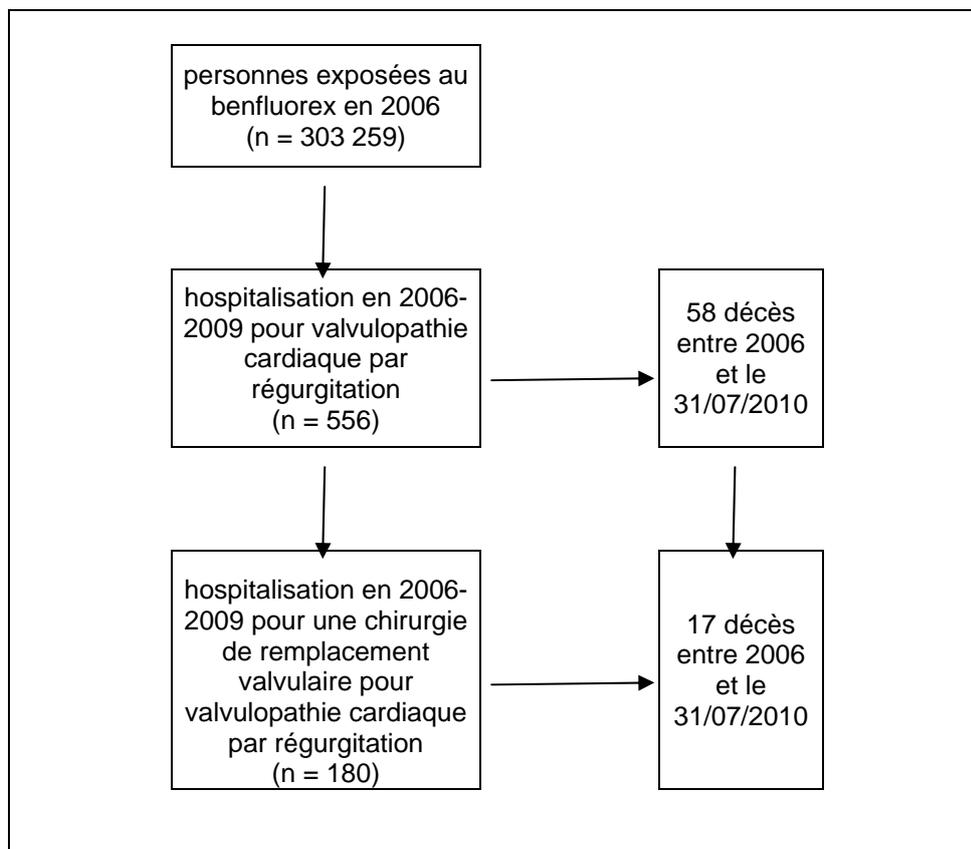


Figure 1 : suivi de la cohorte des personnes traitées pour benfluorex du 1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2010. Données SNIIRAM régime général hors SLM

L'insuffisance valvulaire des personnes décédées était 54 fois décrite comme non rhumatismale et 13 fois rhumatismale (tableau 3). Parmi les 58 patients la valvulopathie était constamment codée comme non rhumatismale pour 47 d'entre eux, rhumatismale pour 7 et tantôt rhumatismale et non rhumatismale selon les hospitalisations pour 4 personnes.

Table 3 : type de valvulopathies codées dans le PMSI pour les valvulopathies cardiaques par régurgitation des personnes exposées au benfluorex en 2006 et décédées

CIM-10	libellé	effectif
I340	Insuffisance (de la valvule) mitrale (non rhumatismale)	32
I351	Insuffisance (de la valvule) aortique (non rhumatismale)	18
I051	Insuffisance mitrale rhumatismale	9
I361	Insuffisance non rhumatismale (de la valvule) tricuspide	4
I061	Insuffisance aortique rhumatismale	2
I071	Insuffisance tricuspidiennne (rhumatismale)	2
	total des valvulopathies	67

Presque la moitié des 58 décès sont survenus en 2008 (23 décès). L'histogramme suivant présente la répartition selon la date du décès des personnes exposées au benfluorex en 2006 et ayant eu une hospitalisation dans la période 2006-2009 pour valvulopathie cardiaque par régurgitation. Les 9 décès en 2010 correspondaient à un suivi du statut vital jusqu'au 31 juillet 2010, soit 7/12^{ème} d'une année pleine (figure 2). La figure 3 présente les mêmes données sous forme d'une courbe de survie avec son intervalle de confiance.

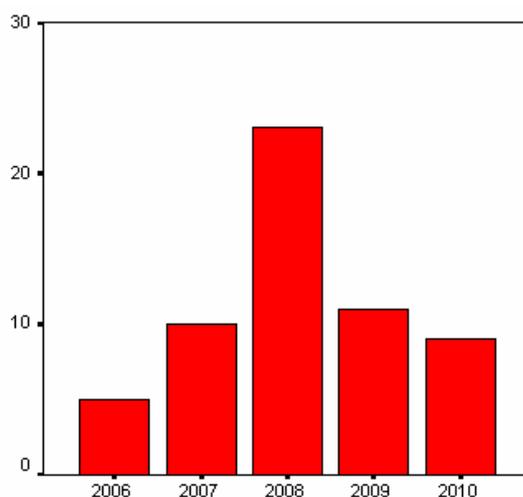


Figure 2 : histogramme présentant la répartition selon l'année du décès des personnes exposées au benfluorex en 2006 et ayant eu une hospitalisation dans la période 2006-2009 pour valvulopathie cardiaque par régurgitation (n = 58) Données SNIIRAM régime général hors SLM

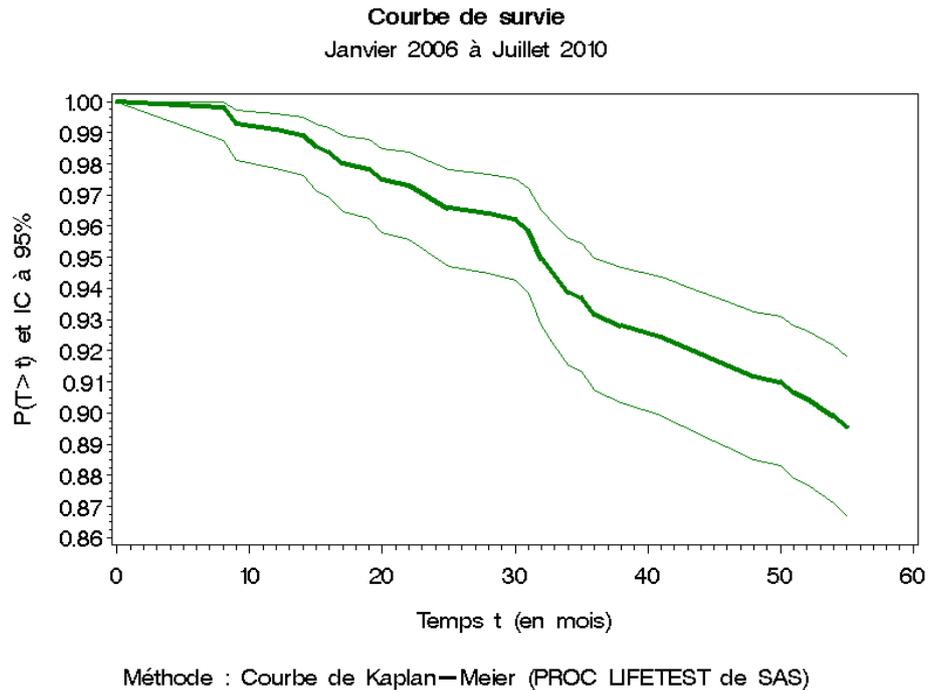


Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des personnes exposées au benfluorex en 2006 et ayant eu une hospitalisation dans la période 2006-2009 pour valvulopathie cardiaque par régurgitation (n = 556) Données SNIIRAM régime général hors SLM

3.3 Etude des causes probables du décès

L'âge moyen des 58 personnes décédées était de 69 ans au jour du décès (extrême de 38 à 88 ans). Il y avait 36 femmes (62%) pour 22 hommes (38%). On retrouvait dans le PMSI en moyenne 9 séjours hospitaliers entre 2006 et le jour du décès. En moyenne les 58 patients avaient eu 165 grammes de benfluorex remboursés (extrême 4,5 grammes à 490 grammes, soit 1 à 109 boîtes entre le 1^{er} janvier 2006 et le décès).

Plus de 90% des patients, soit 53 sur 58 patients, étaient en affection de longue durée (ALD) à la date du décès : la plupart des personnes étaient en ALD pour pathologie cardiovasculaire et/ou diabète. Il est notable de constater que six patients étaient en ALD pour affection psychiatrique de longue durée : épisodes dépressifs (3), troubles spécifiques de la personnalité (2) et psychose non organique (1). Pour deux personnes le diagnostic exact de l'ALD n'a pu être retrouvé.

Tableau 4 : nature des affections de longue durée des 58 patients décédés (à la date du décès)

Libelle de l'ALD	effectif
Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves	24
Diabète de type 1 et diabète de type 2	19
Hypertension artérielle sévère	9
Maladie coronaire	9
Affections psychiatriques de longue durée	6
Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques	5
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique	5
Insuffisance respiratoire chronique grave	4
Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave	2
Accident vasculaire cérébral invalidant	1
Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé et infection par le VIH	1
Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	1
Polypathologie invalidante	1
Spondylarthrite ankylosante grave	1

Données SNIIRAM régime général hors SLM

L'analyse de la consommation médicamenteuse montrait que 28 patients (48%) avaient consommé des antidiabétiques (hors benfluorex), 35 (60%) des anticoagulants de type antivitamines K (avec 17 délivrances médicamenteuses en moyenne) et 23 (40%) des hépariniques. Les deux tiers des personnes soit 39 (67%) des 58 avaient consommé soit des AVK soit de l'héparine.

Le tableau suivant présente les causes probables de décès des 58 personnes.

Tableau 5 : caractéristique d'âge et sexe, cause probable du décès de 58 personnes ayant consommé du benfluorex en 2006 et ayant été hospitalisées au moins une fois pour insuffisance valvulaire cardiaque sur la période 2006-2009

Cas n°	sexe	âge au décès	Conso benflu (grs) 2006 au décès.	nb hospit de 2006 au décès	cause la plus probable du décès	circonstance du décès
1	homme	70-74	9,0	41	Leucémie myéloïde aiguë	Leucémie myéloïde aiguë sous chimiothérapie
2	homme	65-69	216,0	10	Endocardite infectieuse précédant une insuffisance des valvules mitrale et aortique	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire sous CEC
3	femme	70-74	94,5	5	Insuffisance des valvules mitrale et aortique	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire sous CEC
4	femme	65-69	99,0	1	Insuffisance de la valvule mitrale	décès non hospitalier 5 mois après une hospitalisation pour ins mitrale sans notion d'aucune autre pathologie
5	homme	75-79	4,5	4	myopathie	décès hospitalier 1 mois après une chirurgie valvulaire mitrale sous CEC dans un contexte de myopathie
6	homme	75-79	40,5	4	Cardiovasculaire (insuffisance mitrale + sténose carotidienne)	décès non hospitalier 2 ans après une chirurgie de remplacement valvulaire mitral
7	femme	65-69	490,5	6	cardiovasculaire : ins card et insuffisance mitrale	décès 7 mois après une hospit. pour insuffisance mitrale (PMSI 2010 absent)
8	femme	75-79	81,0	8	Ins. valvulaire mitrale, aortique et tricuspidienn	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire sous CEC
9	femme	75-79	220,5	3	Insuffisance de la valvule mitrale	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire sous CEC
10	femme	65-69	40,5	11	Tumeur maligne de l'encéphale	décès hospitalier avec un diagnostic de tumeur maligne de l'encéphale
11	femme	75-79	337,5	4	tumeur maligne utérus	décès hospitalier post chirurgical pour tumeur maligne utérus – contexte d'insuffisance mitrale
12	femme	60-64	13,5	9	Inconnue	décès non hospitalier ; contexte de tumeur maligne du sein (chimio) et d'insuffisance de la valve aortique
13	femme	55-59	472,5	5	Trouble vascul. aigu de l'Intestin	décès hospitalier au cours d'un séjour trouble vasculaire intestinaux avec un contexte d'insuffisance mitrale et d'infarctus 2 mois auparavant
14	femme	75-79	9,0	8	tumeur maligne secondaire des os et de la moelle	décès hors hôpital avec tumeur maligne secondaire ; chirurgie valvulaire 2 années avant
15	femme	60-64	54,0	2	Insuffisance cardiaque et état de choc circulatoire	décès hospitalier pour ins cardiaque 6 mois après un cathétérisme cardiaque pour ins mitrale ; pas d'autres pathologies retrouvées

16	femme	75-79	31,5	9	septicémie	décès hospitalier 7 mois après une 2ème chirurgie de remplacement valvulaire sous CEC (nombreuses complications endocardite, hémorragie, septicémie avec insuffisance rénale et cardiaque)
17	homme	55-59	310,5	8	tr du rythme	décès hospitalier pour tr de rythme et insuffisance cardiaque, ins. mitrale, VIH et carcinome hépatocellulaire
18	femme	70-74	13,5	10	insuffisance mitrale	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC ; contexte de cardiopathie hypertensive préalable
19	femme	60-64	310,5	13	tr du rythme	décès en 2010 (PMSI 2010 manquant) mais tableau caractéristique, insuffisance cardiaque, insuffisance aortique, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
20	homme	60-64	189,0	2	insuffisance aortique.	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire sous CEC ; aucune autre pathologie mentionnée
21	homme	70-74	202,5	13	tumeur maligne du cardia	décès soins palliatifs pour tumeur maligne
22	homme	70-74	153,0	43	insuffisance rénale et diabète	décès d'un patient diabétique dialysé
23	femme	55-59	297,0	12	Insuffisance tricuspideenne	décès hospitalier en post intervention card sous CEC pour insuffisance tricuspideenne ; ins mitrale et cardiaque connues
24	homme	55-59	13,5	8	IRC terminale	décès hospitalier dans un tableau IRC, insuffisance cardiaque 20 mois après remplacement valvulaire mitral ; insuffisance mitrale, insuffisance cardiaque, tr du rythme
25	femme	60-64	27,0	2	tr lignée érythrocytaire	décès non hospitalier ; insuffisance mitrale,
26	homme	55-59	288,0	3	insuffisance cardiaque	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC
27	homme	60-64	189,0	7	insuffisance mitrale	décès hospitalier en chirurgie cardiaque sous CEC pour insuffisance mitrale ; contexte de bronchopathie chronique
28	femme	70-74	72,0	2	insuffisance mitrale	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC
29	femme	80-84	207,0	3	encéphalopathie, insuffisance mitrale	décès non hospitalier
30	homme	65-69	297,0	13	Suite de péritonite	décès hospitalier par péritonite, stomie.13 mois après chirurgie valvulaire sous CEC ; insuffisance mitrale, insuffisance ventriculaire gauche
31	femme	75-79	337,5	8	infarctus	décès hospitalier par infarctus du myocarde ; insuffisance mitrale et insuffisance ventriculaire gauche
32	femme	85-89	4,5	7	anémie hémolytique	décès non hospitalier ; circonstances imprécises ; notion d'insuffisance valvulaire mitrale, insuffisance ventriculaire gauche

33	homme	70-74	301,5	73	insuffisance rénale terminale	décès d'un patient dialysé et avec une tumeur maligne (chirurgie majeure) ; tumeur maligne du caecum
34	femme	60-64	90,0	8	insuffisance mitrale	décès au cours du mois suivant une chirurgie valvulaire mitrale sous CEC ; contexte d'apnée du sommeil
35	femme	65-69	121,5	5	Insuffisance mitrale	décès hospitalier post chirurgical de remplacement valvulaire mitral
36	femme	60-64	351,0	2	insuffisance mitrale	décès en 2010 deux ans après un cathétérisme pour insuffisance mitrale (absence PMSI 2010)
37	femme	55-59	94,5	4	insuffisance mitrale	décès hospitalier en post chirurgie cardiaque pour insuffisance mitrale, ins cardiaque
38	femme	70-74	252,0	3	hémorragie intracérébrale hémisphérique	décès hospitalier pour hémorragie cérébrale 3 mois après une prise en charge pour insuffisance aortique
39	femme	75-79	130,5	3	choc cardiogénique	décès 2 ans par chirurgie de remplacement valvulaire par choc cardiogénique sans infarctus, sans autres pathologies
40	femme	80-84	189,0	1	insuffisance valvulaire aortique	décès hospitalier au cours d'une hospitalisation pour insuffisance aortique
41	femme	75-79	342,0	2	insuffisance valvulaire aortique	décès 2 mois après 2 hospitalisations pour insuffisance de la valve aortique
42	homme	85-89	49,5	2	insuffisance valvulaire tricuspide	décès hospitalier au cours d'une hospitalisation pour ins. valvulaire tricuspide
43	femme	75-79	202,5	12	insuffisance rénale	décès hospitalier au cours d'une hospitalisation avec ins rénale terminale et pancréatite ; contexte de valvulopathie aortique avec nombreuses hospitalisations
44	homme	55-59	72,0	3	ischémie cérébrale	décès hospitalier dans le mois suivant une chirurgie valvulaire sous CEC ; ins mitrale
45	femme	80-84	144,0	16	Ins respiratoire aiguë	décès en 2010 (pas de PMSI disponible pour 2010) ; oedème pulmonaire, ins card, ins valv. aortique
46	femme	75-79	121,5	6	lésion traumatique intracrânienne	décès hospitalier avec lésion cérébrale anoxique
47	femme	75-79	81,0	5	inconnue	décès en 2010 trois ans après une chirurgie pour insuffisance tricuspidiennne (PMSI 2010 absent)
48	homme	65-69	54,0	3	patho cardiaque, insuffisance aortique	décès en 2010 27 mois après une chirurgie pour insuffisance aortique ; pas de pathologie autre déclarée en ALD
49	homme	55-59	72,0	5	inconnue	décès en 2010 4 ans après une chirurgie pour ins mitrale
50	homme	65-69	198,0	2	myocardiopathie ischémique	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC

51	homme	70-74	472,5	12	tr du rythme	décès hospitalier après 11 hospitalisations en cardiologie par trouble du rythme/ ins. ventriculaire G, chirurgie de rempl. valvulaire sous CEC ; , insuffisance cardiaque, insuffisance aortique et mitrale
52	homme	65-69	225,0	9	abcès de la rate	décès hospitalier dans les suites d'une endoscopie biliaire (abcès de la rate)
53	homme	80-84	99,0	7	Insuffisance ventriculaire gauche	décès en 2010 ; 6 mois après une hospitalisation par ins ventr G et 3 ans après rempl. val sous CEC ; autres pathologies connues bénignes
54	femme	80-84	252,0	3	endocardite	décès hospitalier pour endocardite inf après 2 transferts pour insuffisance aortique et embolie pulmonaire
55	femme	75-79	265,5	15	ins card congestive : ins aortique et mitrale	décès hospitalier pour insuffisance cardiaque 23 mois après une chirurgie de remplacement valvulaire (IM et lao)
56	femme	55-59	229,5	6	embolie et thrombose des artères des MI	décès hospitalier embolie et thrombose des artères des MI au cours d'une intervention de chir. asc. Contexte insuffisance mitrale
57	femme	35-39	13,5	5	cardiovasculaire	décès 4 mois après chirurgie de remplacement valvulaire tricuspideenne + Aortique et 2 mois après thrombose intracardiaque
58	homme	65-69	135	6	cardiovasculaire	décès non hospitalier 15 mois après chirurgie de remplacement valvulaire mitrale

4 Discussion

Cette étude montre qu'au sein de la population du régime général des consommations de benfluorex en 2006 étaient associées, dans les 55 mois suivant, à des valvulopathies cardiaques à l'origine de décès. Des atteintes plurivalvulaires sans contexte cardiologique préalable, des lésions de la tricuspide, l'âge relativement jeune de certains patients et un cas associé de valvulopathie et d'HTAP sont autant d'éléments qui pourraient conforter une hypothèse causale.

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte :

1. la population concernée correspondait à 76% de la population résidente en France. Un facteur correctif de 1,33 devrait être appliqué pour extrapoler à la France entière.

2. Un deuxième élément est le codage des valvulopathies lors des hospitalisations. Il n'est pas exclu que des hospitalisations pour insuffisance valvulaire soit codées en rétrécissement valvulaire qui est presque 10 fois plus fréquent (source PMSI : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)¹⁴). Pour 180 remplacements valvulaires de notre cohorte le diagnostic d'insuffisance était mentionné, mais pour 350 autres remplacements valvulaires non pris en compte dans la présente analyse un diagnostic de rétrécissement ou sténose était indiqué. Dans certains cas rapportés les lésions valvulaires (remaniements importants) peuvent débiter par aspect de pseudo-sténose, notamment pour la valve aortique. Un des 58 patients présentait d'ailleurs un diagnostic de sténose de la valvule aortique avec insuffisance (I352 ; code non pris en compte dans notre étude) puis lors d'une hospitalisation ultérieure un diagnostic d'insuffisance de la valvule aortique (I351).

3. Certaines des valvulopathies rapportées sont décrites comme rhumatismales (pour 7 patients) et d'autres codées à la fois, selon les séjours, comme rhumatismale et non rhumatismale pour 4 personnes. Plusieurs experts interrogés s'accordent sur le caractère très imprécis de l'utilisation d'un code (non rhumatismal) ou de l'autre (rhumatismal), particulièrement pour d'éventuelles valvulopathies médicamenteuses opérées qui restent des pathologies extrêmement rares à l'échelle d'un chirurgien cardiovasculaire qui bien souvent ne pourra en préciser l'étiologie. De plus les cas d'insuffisance mitrale d'origine rhumatismales sont très rares dans la population française, mais ne peuvent être exclus pour des populations d'origine nord-africaine. En raison du caractère anonyme de ces données nous ignorons le pays de naissance des personnes concernées.

¹⁴ Site de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. <http://www.atih.sante.fr/>

4. Un suivi plus long serait nécessaire avec notamment le devenir des chirurgies de remplacement valvulaire, ainsi d'ailleurs que les complications des traitements associés (anticoagulants). La mortalité post-opératoire ne dépend pas du type de valves (mécaniques ou bioprothèses) mais essentiellement du type d'orifices traités¹⁵. Ainsi la mortalité hospitalière à 30 jours serait de 3 % pour un remplacement valvulaire aortique, 4 à 8 % pour un remplacement valvulaire mitral et 10 à 15 % pour un double remplacement mitro-aortique. La mortalité post-opératoire immédiate est essentiellement liée à l'état préopératoire et à l'âge du patient. Un des facteurs prédictif de mortalité constamment mis en avant est l'âge après 70 ans.

Globalement dans la littérature la survie moyenne à 10 ans après remplacement valvulaire aortique est de 60 à 70 %¹⁶ ; elle est inférieure après remplacement valvulaire mitral (40 à 50 %). Nous retrouvons également une mortalité mitrale (12,5 %) supérieure à celle des remplacements aortiques (7,5 %) avec un recul moyen d'environ deux années. Soulignons que le calcul de nos taux de mortalité ne respecte pas strictement la méthodologie complexe conforme au *Guideline for reporting morbidity and mortality after cardiac valve operations*¹⁷.

5. Une analyse plus fine des complications de l'insuffisance cardiaque et des valvulopathies avec un retour au dossier médical serait peut-être plus performante que notre méthode. On peut imaginer de retrouver les comptes rendus d'anatomopathologie des valves cardiaques remplacées par des prothèses. Toutefois la mise en œuvre prendrait plusieurs mois (ou années) sans compter un dossier informatique et liberté *a priori* très complexe car les données du SNIIRAM sont irréversiblement anonymes. Il est probable qu'il faille recourir à un décret en conseil d'Etat. Les complications les plus classiques comme les accidents de thromboses valvulaires, les maladies thromboemboliques, l'altération de la prothèse valvulaire, les complications hémorragiques et la contribution d'anémies hémolytiques sévères (un cas dans notre série) devraient être prise en compte. La question des décès brutaux sur la voie publique ou à domicile qu'il est recommandé d'inclure systématiquement dans les complications pour les registres de suivi de remplacement valvulaire mérite d'être mieux analysée que dans notre observation.

¹⁵ Leguerrier A, Flecher E, Fouquet O, Lelong B. Prothèses valvulaires cardiaques. EMC, Cardiologie, 11-013-A-30,2009.

¹⁶ Kalkat MS, Edwards MB, Taylor KM, Bonser RS. Composite aortic valve graft replacement: mortality outcomes in a national registry. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I301-6

¹⁷ Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Sep;112(3):708-11.

6. La prise en compte de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (autre complication des fenfluraminiques avec des cas rapportés dans la littérature en lien avec le benfluorex)^{18,19} pourrait augmenter le nombre de décès observé. Dans les 58 cas de valvulopathies présentées avec décès il existait un cas associé d'HTAP.

¹⁸ EUROPEAN COMMISSION DECISION of 14.6.2010 concerning, in the framework of Article 107 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for medicinal products for human use which contain the active substance "benfluorex"

¹⁹ Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009 Mar; 33: 684-8.

Plusieurs facteurs pourraient être minorants

1. Tout d'abord toutes les valvulopathies de régurgitation ne sont pas associées au benfluorex. Le risque relatif ajusté était de 4 dans une population de diabétiques [4]. Il conviendrait d'appliquer un facteur correctif de 0.80.

2. Il n'est pas exclu que des expositions antérieures avec des fenfluraminiques retirés du commerce en 1997 aient pu provoquer des centaines de valvulopathies. L'hypothèse du benfluorex potentialisant après une courte exposition (et une faible dose) un premier effet de fenfluraminiques retiré du commerce depuis 1997 serait à tester.

3. Un autre point est celui d'une estimation par les autorités sanitaires sur plusieurs années à partir d'une cohorte d'exposés en 2006. Les patients sous benfluorex sont souvent restés plusieurs années sous traitement. L'assurance maladie ignore la durée moyenne par patient de la prise du benfluorex en France sur les trente dernières années ainsi que les quantités de benfluorex délivrés en France entre 1976 et 2000²⁰. D'autres bases seraient susceptibles de répondre à ces questions.

4. La recherche des causes médicales de décès par le PMSI n'est pas la méthode de référence en France où la déclaration du décès est systématique avec un certificat médical complété par un médecin. La cause du décès est mentionnée (*maladie(s) ou affection(s) morbides ayant directement provoqué le décès - en dernière ligne la cause initiale) et dans la partie suivante - Autres états morbides, facteurs ou états physiologiques ayant contribué au décès*). Les données sur les causes médicales de décès constituent une source essentielle d'informations épidémiologiques avec la base nationale des causes médicales de décès, élaborées annuellement par le CépiDc-Inserm. Les différentes causes sont codées et catégorisées selon la Classification internationale des maladies^{21,22}. La procédure habituelle dans les cohortes de recherche du statut vital et de la cause de décès est décrite dans le décret n° 98-37 autorisant l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé²³. Mais ce dispositif ne peut s'appliquer dans notre cas, les données du SNIIRAM étant anonymes.

²⁰ Le codage dans les bases de l'assurance maladie des médicaments remboursés a débuté en mars 1997 et est devenu presque exhaustif en 2000.

²¹ Pavillon G, Coilland P, Jouglu E. Mise en place de la certification électronique des causes médicales de décès en France : premier bilan et perspectives. *Bul Epidemiol Hebd.* 2007 ;35-36:306-8.

²² Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, Eric Jouglu E. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. . *Bul Epidemiol Hebd.* 2007 ;35-36:308-14.

²³ Procédure décrite : <http://ifr69.vjf.inserm.fr/svcd.html>

Le projet du chaînage des données anonymes du PMSI, du SNIIRAM et des causes médicales de décès a progressé avec des tests concluants : une convention tripartite (Drees, CépiDc-Inserm et CNAMTS) est en cours de signature avec une demande à la Cnil. Il est parfaitement concevable de suivre les personnes de cette cohorte (au moins les 556 personnes hospitalisées pour valvulopathie en utilisant les causes médicales de décès du CépiDc-Inserm : risque thromboembolique des prothèses mécaniques et le risque associé des anticoagulants notamment. Ces éléments permettront de compléter les dossiers pour lesquels la cause du décès était très incertaine.

Un dernier point pourrait être discuté : l'absence de groupe contrôle. Nous considérons comme acquis le lien entre benfluorex et valvulopathie après quatre études observationnelles avec des méthodologies très différentes, un mécanisme d'action décrit et les conclusions des autorités sanitaires française et européenne. Notre objectif était de vérifier s'il y avait ou non des consommations de benfluorex associées à des valvulopathies de régurgitation avec décès.

Une autre application de ce travail pourrait être la mesure du taux de notifications spontanées rapporté au nombre de cas observés pour différentes situations : par exemple benfluorex avec valvulopathie de régurgitation hospitalisée ; benfluorex et décès au cours d'une hospitalisation pour valvulopathies de régurgitation.

5. Conclusion

Le suivi, à partir du SNIIRAM, pendant 55 mois de 303 000 patients sous benfluorex en 2006 montre qu'il existait des cas de valvulopathie cardiaque avec décès associés au benfluorex. Un suivi à plus long terme et un chaînage avec les causes médicales de décès devrait permettre de mieux estimer le nombre de décès en France pour les effets indésirables graves de cette molécule. La connaissance précise de la quantité de benfluorex commercialisée en France en 33 années, devrait également améliorer l'estimation globale du risque.

Ce travail a été réalisé à la Caisse nationale de l'assurance maladie à la suite de la saisine de l'Afssaps le 25/8/2010.

Déclaration de conflit d'intérêt : les auteurs de ce travail sont salariés de la caisse nationale de l'assurance maladie (établissement public) ; aucun des auteurs de ce rapport n'a perçu dans les trois dernières années de revenu d'une entreprise de l'industrie pharmaceutique commercialisant un antidiabétique.