

Note complémentaire destinée à l'Afssaps : benfluorex et décès CNAMTS-DSES-DEPP

(Département des études sur les pathologies et les patients)

Cette note complète et précise la précédente note intitulée « *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès* » demandée par l'Afssaps le 25/8/2010 et transmise à cette dernière le 28/9/2010 par la Cnamts.

1 Introduction

La mise en œuvre de cette analyse complémentaire a été décidée lors de la réunion à l'Afssaps du 20/10/2010. L'objectif spécifique était de compléter les recherches précédentes en incluant une étude plus approfondie sur les atteintes pluri-valvulaires (deux ou trois valves cardiaques atteintes). Ce travail complémentaire s'inscrivait dans l'objectif plus général de mieux caractériser d'éventuels critères de risque d'événements indésirables graves au sein de la population exposée au benfluorex.

2 Méthode

Ce travail complémentaire a nécessité une approche méthodologique modifiée par rapport à celle de la précédente note du 28/09/2010. Schématiquement les apports supplémentaires ont consisté à analyser plus précisément les lésions multivalvulaires. Nous les avons caractérisées, à la fois par les actes chirurgicaux détaillés (CCAM), et par la recherche associée des codes CIM-10¹ en I08 (maladies multivalvulaires cardiaques); enfin les complications à type d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été prises en compte dans cette analyse.

Nous avons repris la cohorte des 303 336 personnes exposées au benfluorex en 2006 à partir des données anonymes du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)^{2,3}. 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 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. La liste des codes utilisés pour sélectionner les patients exposés et pour mesurer la quantité de benfluorex remboursée est présentée en table 1

¹ CIM-10 : classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes 10^{ème} révision, est publiée par l'OMS pour l'enregistrement des causes de maladie et de mortalité touchant les êtres humains à travers le monde.

² 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.

³ Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010; 19: 256-265.

Table 1 Liste des codes CIP utilisés pour sélectionner les patients exposés au benfluorex et pour mesurer la quantité remboursée

Code CIP	nom du médicament
3175579	MEDIATOR 150MG CPR 30
3175591	MEDIATOR 150MG CPR 100
3790267	BENFLUOREX MYLAN 150 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3828277	BENFLUOREX QUALIMED 150 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES

Les deux derniers produits (génériques) n'ont été commercialisés qu'en 2009. Les codes ont été utilisés afin de pouvoir mesurer l'exposition au benfluorex jusqu'au retrait du benfluorex (30/11/2009) de chaque patient exposé au moins une fois en 2006.

Après chaînage des données, les événements recherchés pendant 48 mois 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 2) ou pour une maladie multivalvulaire cardiaque codée en un seul code (tableau 3). La recherche sur 48 mois correspond à 1,2 million de personnes-années analysées.

Table 2 : critères utilisés pour définir la maladie valvulaire cardiaque de régurgitation (critères de la note 28/9/2010)

	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

Table 3 : critères complémentaires utilisés pour définir les maladies multivalvulaires cardiaques

	PMSI MCO avec un diagnostic principal ou relié =
hospitalisation pour maladies de plusieurs valves (DP ou DR)	I080 Atteintes des valvules mitrale et aortique (précisée ou non d'origine rhumatismales)
	I081 Atteintes des valvules mitrale et tricuspide (précisée ou non d'origine rhumatismales)
	I082 Atteintes des valvules aortique et tricuspide (précisée ou non d'origine rhumatismales)
	I083 Atteintes des valvules mitrale, aortique et tricuspide (précisée ou non d'origine rhumatismales)
	I088 Autres maladies valvulaires multiples (précisée ou non d'origine rhumatismales)
	I089 Maladie de plusieurs valves (précisée ou non d'origine rhumatismales)

Nous avons recherché pour chacune des personnes exposées au benfluorex et ayant un diagnostic d'hospitalisation de la table 2 (insuffisance valvulaire cardiaque) ou de la table 3 (atteinte plurivalvulaire cardiaque) une chirurgie de remplacement valvulaire. A la différence de l'étude précédente du 28/9/2010, nous avons analysé les codes détaillés de la classification communes des actes médicaux (CCAM), utilisée par le PMSI tant pour les hospitalisations du secteur public et privé que pour la facturation des actes en médecine libérale. L'analyse précédente avaient été faite à partir des trois GHM : GHM 05C02Z Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie ; GHM 05C03V Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, sans CMA GHM 05C03W Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, avec CMA. Elle ne permettait pas de savoir si les remplacements valvulaires concernaient une ou plusieurs valves. De plus certains remplacements valvulaires ne sont pas groupés par le groupeur de l'ATIH en un des trois GHM.

Les codes CCAM de remplacement valvulaire sont présentés dans la table 4 ; par exemple le code CCAM *DBKA009* correspond à l'intervention « *Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche⁴ par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC* » (c'est-à-dire un double remplacement de la valve aortique et mitrale).

Table 4 : liste exhaustive des actes de la CCAM correspondant à un acte de remplacement valvulaire cardiaque

Code	Libellé des actes de remplacement valvulaire
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA004	Remplacement de la valve atrioventriculaire droite par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA005	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA007	Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA008	Remplacement de la valve atrioventriculaire droite par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC
DBKA012	Remplacement de la valve pulmonaire par homogreffe ou bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC
DBMA004	Reconstruction de la voie aortique par transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC
DBMA005	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC

⁴ Les termes officiels français de la nomenclature d'anatomie ont été modifiés en 1995. Néanmoins ils sont peu utilisés par les médecins et plus encore le grand public. Pour faciliter la compréhension le texte de ce document reprend l'ancienne nomenclature. (valve atrioventriculaire gauche = valve mitrale ; valve atrioventriculaire droite = valve tricuspide).

DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBMA010	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC

Le statut vital, avec la date éventuelle de décès, ont été analysés 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 rhumatoïdale 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 diagnostic de cathétérisme cardiaque avec un diagnostic d'insuffisance de la valvule aortique non rhumatoïdale 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. Les points concernant les ALD et les traitements médicamenteux antidiabétiques (hors benfluorex) et anticoagulants ont été traités dans la note du 28/9/2010 et en sont pas repris dans cette analyse.

En définitive la détermination des causes supposées de décès à l'aide du PMSI a répondu en règle générale au schéma suivant⁵.

- 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.

⁵ 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.

- 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 disposions 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....

Ce travail complémentaire a aussi analysé, toujours dans la perspective de recommandations aux médecins et aux patients exposés les hospitalisations pour hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAP). Le Code CIM-10 de l'HTAP et I270 ; cette complication a été reconnue dans l'avis de la commission européenne du 14/6/2010.

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 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 et le logiciel SPSS version 11.5.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques d'âge et de sexe des personnes exposées au benfluorex en 2006

L'étude portait sur 303 336 personnes exposées au benfluorex en 2006 (au moins un remboursement) dont 72,6% de femmes (tableau 2). L'âge moyen des personnes était de 52,8 ans.

Table 5 : 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

*pour 107 personnes l'âge et/ou sexe sont inconnus

Cette population avait été remboursée entre le 1^{er} janvier 2006 et le retrait du benfluorex le 30 novembre 2009 d'environ 10,3 millions de boîtes de benfluorex, soit en moyenne 34 boîtes (153 grammes de benfluorex) par personne.

Table 6 : consommation en benfluorex des 303 336 personnes exposées au benfluorex en 2006

Année	Effectif des patients de la cohorte ayant eu ≥ 1 remboursement de benfluorex	Nombre de boîtes	Moyenne
2006	303 336	3 792 275	13
2007	165 144	2 865 682	17
2008	118 407	2 085 332	18
2009	94 927	1 574 278	17
2010	0	0	

3.2 Hospitalisations pour valvulopathie cardiaque et décès dans la cohorte des personnes exposées

Parmi les 303 336 personnes 556 avaient été hospitalisées au moins une fois avec un diagnostic de valvulopathie cardiaque par régurgitation codé en CIM-10 I340, I051, I351, I061, I361, I071. A ces 556 personnes s'ajoutaient 41 personnes supplémentaires hospitalisées pour une lésion multivalvulaire cardiaque codée en I08 (figure 1). Le total des personnes sélectionnées avec une valvulopathie d'insuffisance ou multivalvulaire par notre algorithme était de 597.

Parmi les 597 personnes hospitalisées pour valvulopathie le nombre de personnes ayant eu au moins un remplacement valvulaire chirurgical était de 298 (50,0%) . Nous avons distingué trois situations pour ces 298 personnes ayant subi un remplacement valvulaire : le remplacement valvulaire aortique isolé, le remplacement mitral ou tricuspide isolé et les remplacements bi ou tri-valvulaire (le plus souvent associant mitral et aortique).

On observait (figure 2)

- 93 remplacements aortiques isolés avec 5 décès (taux de décès 5,4%) ;
- 72 remplacements mitraux ou tricuspidiens isolés avec 7 décès (taux de décès 9,7%) ;
- 133 remplacements bi ou trivalvulaire avec 21 décès (taux de décès 15,8%).

Entre les trois groupes les doses cumulées moyenne de benfluorex, les doses journalières moyenne et le taux de personnes consommant déjà du benfluorex en début d'année 2006 ne variaient pas de façon significative. Il n'existait pas non plus de différence avec le groupe de non-opérés.

3.3 Hospitalisations pour hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et décès dans la cohorte des exposés

Parmi les 303 336 personnes exposées au benfluorex en 2006, on a observé 99 personnes hospitalisées avec un diagnostic principal (ou relié) d'hypertension artérielle pulmonaire⁶ (figure 3). L'âge moyen était de 60 ans et le rapport de 25 hommes pour 74 femmes. A la fin de la période d'observation de 55 mois le nombre de décès étaient de 22 (22,2%). Parmi les décédés la proportion d'hommes était supérieure (13 hommes pour 8 femmes). L'âge médian au décès était de 72 ans avec des extrêmes de 32 à 89 ans. Les 21 cas cliniques ayant conduit à un décès sont résumés dans le tableau 9. Aux 21 décès du tableau s'ajoute le décès (cas n°19 du tableau 7) qui concerne une pathologie valvulaire et une HTAP. Les cas cliniques décrit dans le tableau 9 sont souvent complexes semblant marqués par des difficultés au diagnostic, de très nombreuses hospitalisations et des complications multiples.

⁶ Grounds for the revocation of the marketing authorisation : Whereas, The Committee considered the procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC, as amended, for medicinal products containing benfluorex. The Committee concluded, after having reviewed the available data, that benfluorex is harmful under normal conditions of use leading to pulmonary hypertension and cardiac valvulopathies..... Cet avis européen est notamment motivé par la publication *Boutet K et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009 Mar; 33: 684-8.*

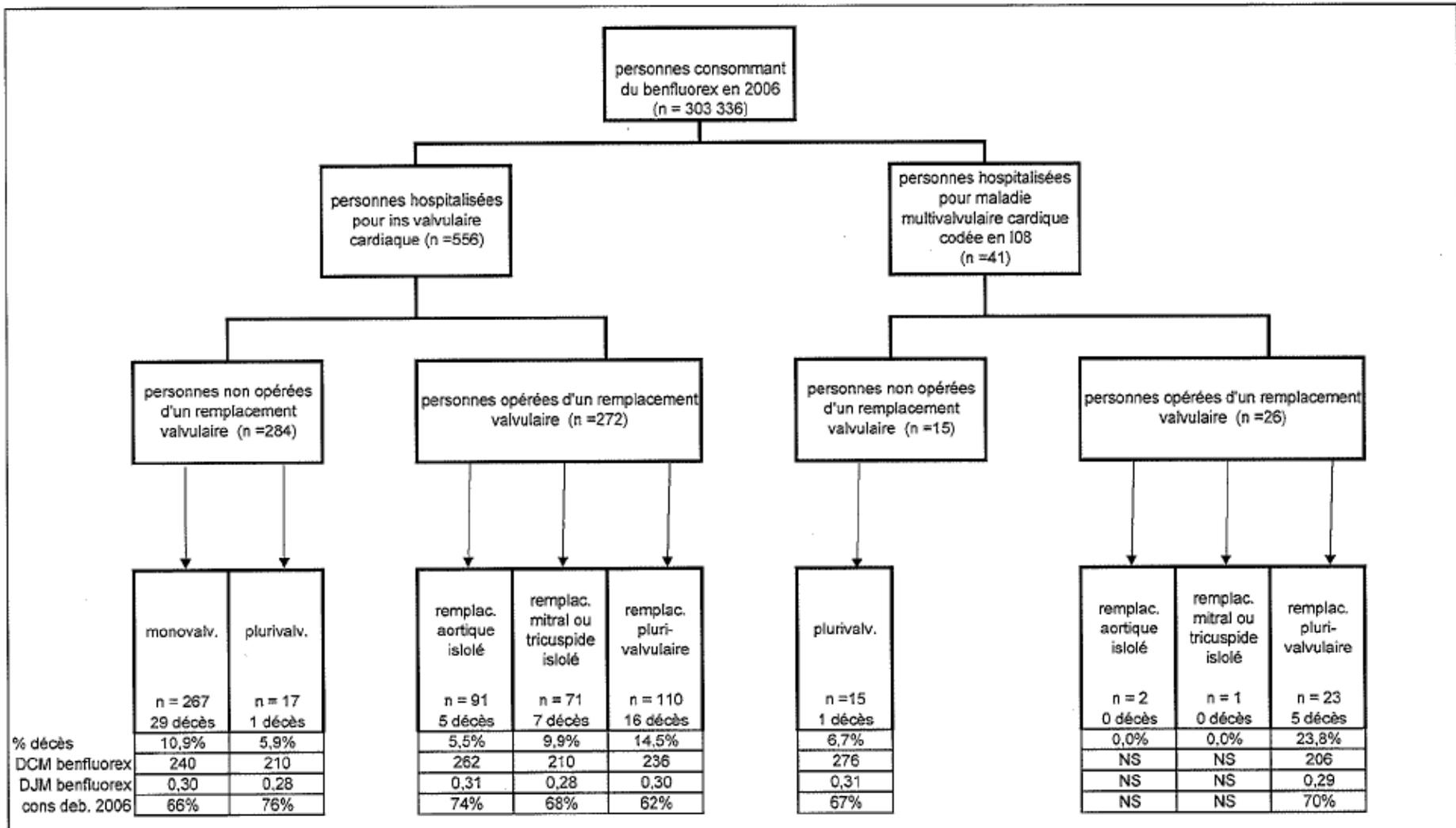


Figure 1 : suivi de la cohorte des personnes traitées en 2006 de benfluorex : analyse des hospitalisations pour valvulopathie cardiaque par régurgitation (insuffisance) et des lésions multivalvulaires Suivi PMSI de 48 mois : 2006 à 2009. Suivi statut vital de 55 mois. Données SNIIRAM régime général hors SLM

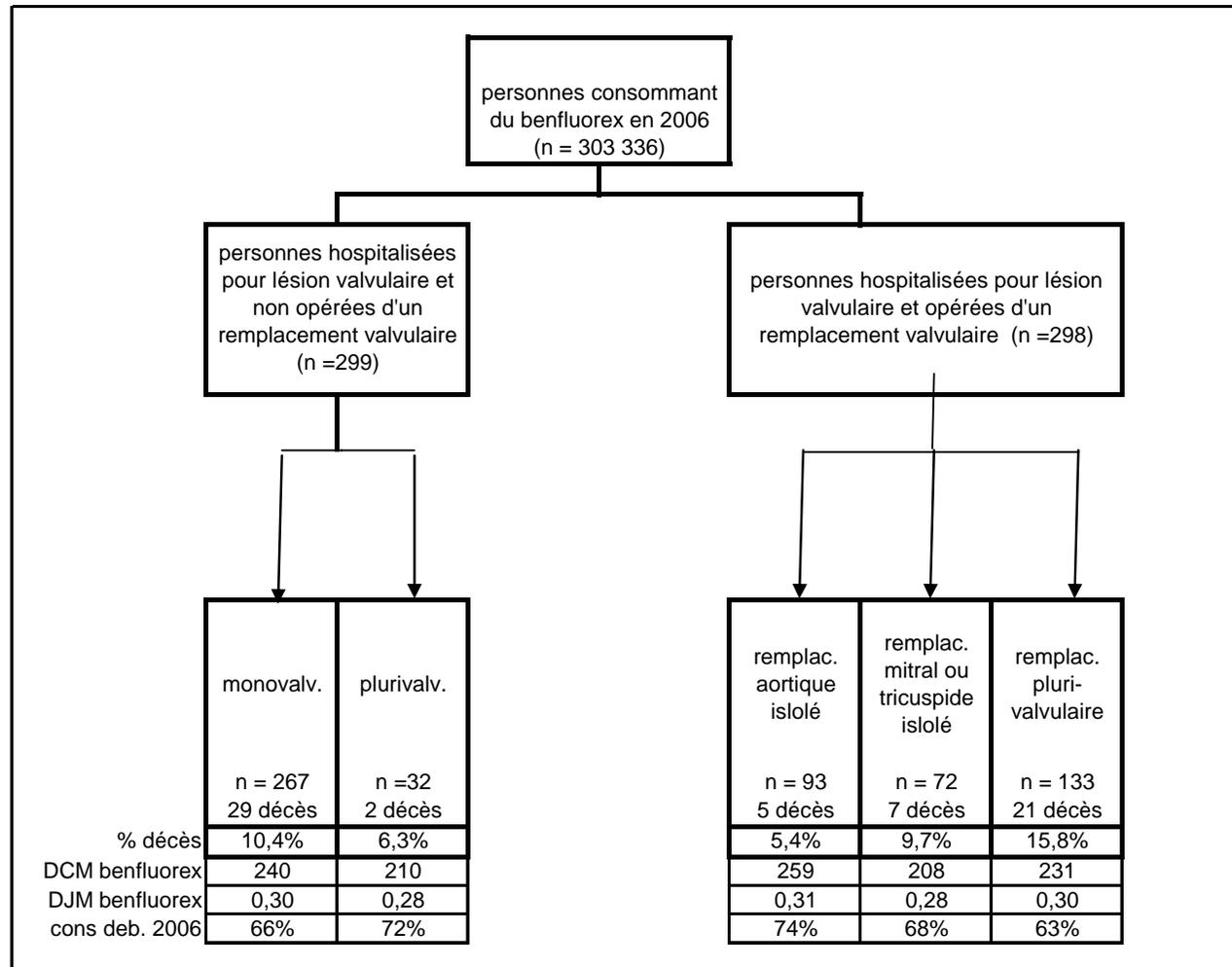


Figure 2 : suivi de la cohorte des personnes traitées pour benfluorex en 2006. Ventilation en deux groupes des personnes hospitalisées pour lésion valvulaire cardiaque [I340, I051, I351, I061, I361, I071, I080, I081, I082, I083, I088 et I089] selon l'existence ou non d'un remplacement chirurgical valvulaire cardiaque. Suivi PMSI de 48 mois : 2006 à 2009. Suivi statut vital de 55 mois.

Données SNIIRAM régime général hors SLM

Tableau 7 : caractéristiques 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 numéroté 1 à 58)

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	41	Leucémie myéloïde aiguë	Leucémie myéloïde aiguë sous chimiothérapie
2	homme	65-69	216	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	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	8	Ins. valvulaire mitrale, aortique et tricuspidiene	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	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	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	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	43	insuffisance rénale et diabète	décès d'un patient diabétique dialysé
23	femme	55-59	297	12	Insuffisance tricuspидienne	décès hospitalier en post intervention card sous CEC pour insuffisance tricuspидienne ; 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	2	tr lignée érythrocytaire	décès non hospitalier ; insuffisance mitrale,
26	homme	55-59	288	3	insuffisance cardiaque	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC
27	homme	60-64	189	7	insuffisance mitrale	décès hospitalier en chirurgie cardiaque sous CEC pour insuffisance mitrale ; contexte de bronchopathie chronique
28	femme	70-74	72	2	insuffisance mitrale	décès hospitalier en post chirurgie valvulaire mitrale sous CEC
29	femme	80-84	207	3	encéphalopathie, insuffisance mitrale	décès non hospitalier
30	homme	65-69	297	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	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	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	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	1	insuffisance valvulaire aortique	décès hospitalier au cours d'une hospitalisation pour insuffisance aortique
41	femme	75-79	342	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	3	ischémie cérébrale	décès hospitalier dans le mois suivant une chirurgie valvulaire sous CEC ; ins mitrale
45	femme	80-84	144	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	5	inconnue	décès en 2010 trois ans après une chirurgie pour insuffisance tricuspidiennne (PMSI 2010 absent)
48	homme	65-69	54	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	5	inconnue	décès en 2010 4 ans après une chirurgie pour ins mitrale
50	homme	65-69	198	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	9	abcès de la rate	décès hospitalier dans les suites d'une endoscopie biliaire (abcès de la rate)
53	homme	80-84	99	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	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 tricuspidiennne + 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

Tableau 8: caractéristique d'âge et sexe, cause probable du décès de 6 personnes ayant consommé du benfluorex en 2006 et ayant été hospitalisées au moins une fois pour maladie multivalvulaire valvulaire cardiaque (codification en I08) sur la période 2006-2009 (cas numérotés 59 à 64)

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
59	femme	75-79	139,5	3	Insuffisance cardiaque congestive	Atteinte des valves mitrales et aortiques (notion de sténose aortique). Deux chirurgies de remplacement valvulaire à 3 mois d'écart. la première et un double remplacement mitral et aortique. Décès hospitalier lors du séjour pour la deuxième intervention.
60	femme	60-64	486	2	inconnue	Chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque 10 mois avant le décès. Atteinte valvulaire mitrale, aortique et tricuspide ; pas d'autre pathologie mentionnée. Décès non hospitalier.
61	homme	65-69	76,5	11	Myocardiopathie avec dilatation.	11 hospitalisations en 40 mois, la plupart pour insuffisance cardiaque et insuffisance ventriculaire G. Intervention cardiaque sous CEC. Atteinte des valves mitrale et tricuspide. Décès hospitalier lors d'un séjour pour myocardiopathie avec dilatation
62	homme	80-84	135	13	Insuffisance rénale aigue ave nécrose tubulaire	Terrain athérosclérose. Sténose carotidienne opérée. Ins. Card. Et état de choc (IVG). Après cathétérisme, double remplacement valvulaire mitral et aortique sous CEC. Dg atteinte des valvules mitrales et aortiques. Complication une année après Ins.VG + troubles du rythme ;. Décès hospitalier 2 années après un double remplacement mitral et aortique dans un tableau d'insuffisance rénale aigue.
63	femme	70-74	40,5	5	Atteinte valvulaire mitrale et aortique	2 séjours pour pneumopathie. Puis acte thérapeutique par voie vasculaire pour une sténose mitrale. Deux mois après cathétérisme avec un diagnostic d'atteinte des valves mitrale et aortique. 4 mois après décès hospitalier au cours d'un séjour pour chirurgie de remplacement valvulaire sous CEC.
64	femme	50-55	238,5	12	inconnue	Tableau complexe associant plusieurs épisodes de broncho-pneumopathie (6 hospitalisations), un diagnostic de sténose mitrale et 5 mois après une double chirurgie de remplacement valvulaire sous CEC pour atteinte des valvules mitrale et aortique. 6 mois après hospitalisation pour épisodes dépressif précédant une nouvelle hospitalisation « intoxication par médicament psychotropes » évoquant une tentative d'autolyse et une dernière hospitalisation pour « syndrome post-commotionnel ». La patiente décède 10 mois après (décès non hospitalier)

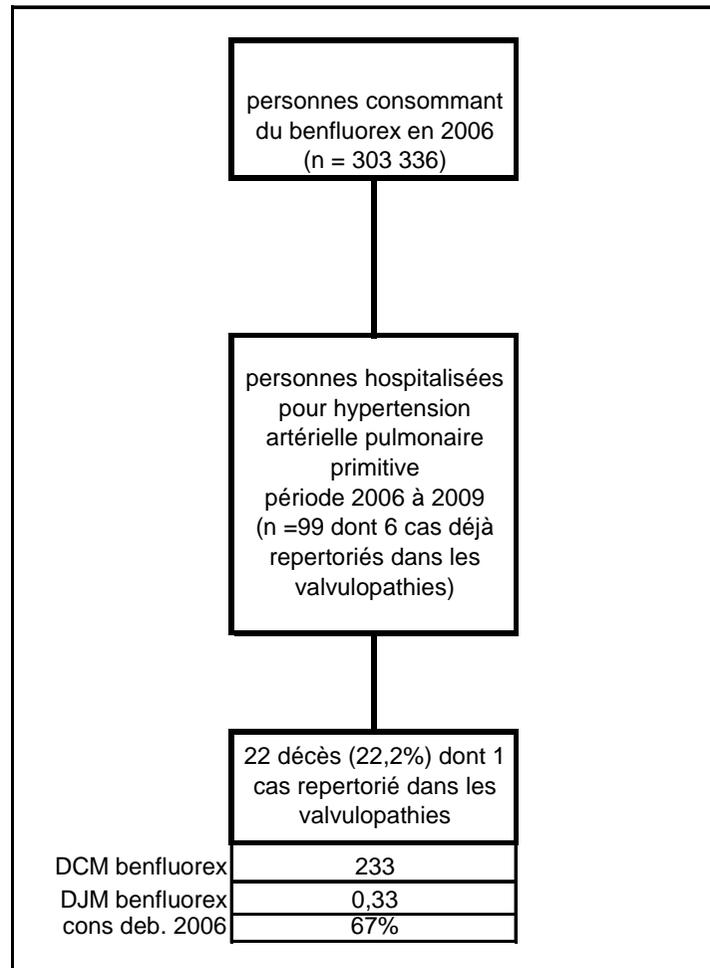


Figure 3 : suivi de la cohorte des personnes traitées pour benflourex en 2006. Recherche d'hospitalisation pour hypertension artérielle pulmonaire I270. Suivi PMSI de 48 mois : 2006 à 2009. Suivi statut vital de 55 mois.

Données SNIRAM régime général hors SLM

Tableau 9: caractéristique d'âge et sexe, cause probable du décès des 21 personnes ayant consommé du benfluorex en 2006 et ayant été hospitalisées au moins une fois pour hypertension artérielle pulmonaire (codification en I270) sur la période 2006-2009 (cas numérotés 65 à 85)

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
65	homme	70-74	180	13	Insuffisance respiratoire	Trois hospitalisations pour apnée du sommeil, bronchite chronique et insuffisance respiratoire ; un acte diagnostique par voie vasculaire porte le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire ; un traitement est mis en route en hôpital de jour ; 8 mois après œdème pulmonaire, IVG, insuffisance respiratoire. Décès hospitalier en soins palliatif (diagnostic insuffisance respiratoire aigue)
66	homme	55-59	9	9	Inconnue (HTAP ?)	.En 18 mois 3 hospitalisations pour hypertension pulmonaire (primitive), 3 autres pour ins. ventriculaire gauche et une pour complication d'un traitement anticoagulant. La cause terminale du décès est inconnue ; le patient décède au milieu de l'année 2010. (PMSI 2010 absent).
67	homme	75-79	36	5	Tr mentaux d'origine organique	5 hospitalisation en moins de 6 mois : Tr du rythme, hémorragie digestive, HTAP, Diabète sucré insulino-dépendant, avec complications multiples et trouble mentaux d'origine organique lors de l'hospitalisation conduisant au décès
68	homme	75-79	279	23	ins. rénale terminale	23 hospitalisations en 29 mois. 5 pour ins ventriculaire G ou ins card cong. Embolie thrombose, apnée du sommeil. Un trait est mis en œuvre en hôpital de jour après un diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire. Ins rénale chronique, puis hémorragie gastro-intestinale. Décès hospitalier (ins. rénale terminale)
69	homme	75-79	243	5	HTAP.	Première hospitalisation pour ins. respiratoire aigue, pneumopathie bactérienne. Un mois avant le décès hospitalisation avec le dg principal d'hypertension artérielle pulmonaire. Décès non hospitalier le mois suivant.
70	femme	70-74	108	5	Insuffisance respiratoire	5 hospitalisation en 10 mois : embolie pulmonaire, un acte diagnostique par voie vasculaire porte le diagnostic d'HTAP, 2 hospitalisation rapprochée pour HTAP puis ins respiratoire aigue avec décès
71	homme	80-84	54	8	HTAP	Pathologie pulmonaire bronchite, mal pulmonaire obstructive. 3 hospitalisations avec le dg d'HTAP ; la dernière précède de 2 mois le décès non hospitalier.
72	femme	60-64	202,5	27	Insuffisance respiratoire	27 hospitalisations en 3 années dont 15 avec le dg principal d'HTAP. Par ailleurs diabète, obésité ; décès hospitalier (insuffisance respiratoire aigue)
73	femme	65-69	337,5	11	Inconnue (HTAP ?)	5 hospitalisations en 2 ans et demi avec pour dg principal HTAP avec à 3 reprise un acte dg par voie vasculaire ; pins card congestive et hémorragie gastro-intestinale ; la patiente décède au milieu de l'année 2010. (PMSI 2010 absent).
74	femme	60-64	184,5	25	Ins rénale	Le tableau débute par un syndrome de détresse respiratoire puis 14 hospitalisations en 2 années pour HTAP ; ins rénale et dialyse dans le mois qui précède le décès
75	homme	45-49	216	8	Insuffisance respiratoire	Ins cardiaque congestive puis acte dg par voie vasculaire avec dg d'HTAP ; 3 hospitalisations avec le dg principal d'HTAP et décès avec un dg d'ins. respiratoire aigue
76	femme	70-74	54	2	inconnue	Hospitalisation pour dyspnée puis acte dg par voie vasculaire avec dg d'HTAP ; décès en 2010 (PMSI absent)
77	femme	85-89	117	4	inconnue	HTAP, démence et lombalgie basse précédant un décès non hospitalier
78	femme	80-84	4,5	1	inconnue	Une seule hospitalisation pour HTAP 6 mois avant le décès en 2010 (PMSI 2010 absent).
79	homme	60-64	36	6	Inconnue (HTAP ?)	6 hospitalisations en une année dont 4 avec comme dg principal HTAP ; décès non hospitalier 7 mois après la dernière hospitalisation.

80	homme	50-54	27	3	inconnue	En moins d'une année, chez un homme de la cinquantaine 3 hospitalisations pour pneumopathie à pseudomonas, HTAP et autre pour affection pulmonaire interstitielle avec fibrose ; la dernière hospitalisation précède de 2 mois un décès non hospitalier.
81	homme	75-79	387	7	HTAP	4 hospitalisations pour HTAP et une pour ins. resp. aigue. Décès 4 mois après en 2010 (PMSI 2010 absent).
82	homme	50-54	13,5	13	Tumeur maligne du poumon	3 hospitalisations pour HTAP avec contexte de cirrhose du foie alcoolique. Tumeur du lobe moyen du poumon. Chimiothérapie décès hospitalier en soins palliatifs
83	homme	30-34	13,5	24	Syndrome de détresse respiratoire	Début 2008 maladie de Hodgkin traitée par chimiothérapie. En fin de la même année dg de synd. d'apnée du sommeil puis HTAP après acte dg par voie vasculaire. Plusieurs hospitalisations pour ins resp puis décès hospitalier en milieu d'année suivante lors d'une hospitalisation pour syndrome de détresse respiratoire.
84	homme	75-79	9	10	Paraplégie	En moins de 10 mois le patient est hospitalisé à plusieurs reprises pour des convulsions et un trouble du comportement avec un diagnostic de tumeur bénigne des méninges cérébrales. Par la suite une hospitalisation unique conduit au dg d'HTAP. Puis le patient présente une compression médullaire, une occlusion intestinale non due à une hernie et enfin une paraplégie 2 mois avant un décès non hospitalier
85	femme	65-69	495	6	Inconnue	3-4 années avant le décès 3 hospitalisations pour HTAP et trois autres pour trouble du rythme, cardiopathie hypertensive et ins. cardiaque. Décès en 2010 (PMSI 2010 absent)

3.4 Quantité de benfluorex délivrée et apparition d'une complication

Les quantités de benfluorex délivrées chez les non-malades étaient inférieures sur les trois paramètres analysés à celles délivrées aux personnes ayant contracté une complication.

Tableau 10 présentant les éléments connus sur la quantité de benfluorex délivrée chez les personnes exposées selon l'apparition ou non d'une complication (valvulopathie ou HTAP)

	Exposés au benfluorex (non malades) Non décédés n = 302 646	Exposés au benfluorex (malades : valvulopathie ou HTAP)	
		Non décédés (n = 605)	Décédés (n = 85)
% consommateur de benfluorex en début d'année 2006 ¹	53,7%	64,3%	80,0%
dose journalière moyenne ²	246 mg	301 mg	327 mg
dose cumulée moyenne à compter du 1/1/2006 ³	153 grs	333 grs	162 grs*

(1) correspond à une consommation de benfluorex déjà observée en janvier ou février 2006 : cet indicateur est le reflet d'une consommation très probablement antérieure à 2006

(2) calculée par patient (quantité de benfluorex remboursée / (date de fin – date de début + 30))

(3) calculée par patient en cumulant tous les remboursements de benfluorex du 1/1/2006 à la fin 2009. (le médicament a été retiré de la commercialisation le 30/11/2009).

* censure liée au décès

3.5 Délai d'apparition d'une complication après l'arrêt du benfluorex

Il faut souligner au préalable que l'apparition d'une complication peut entraîner l'arrêt du benfluorex. Nous avons analysé le sous groupe des 138 192 patients ayant consommé du benfluorex en 2006 et n'en ayant pas consommé dans les années suivantes. L'incidence d'une hospitalisation pour une complication valvulaire et/ou une HTAP a été suivie sur les 4 années. En 2006 (année de consommation) le taux d'incidence d'apparition d'une complication était de 0,82 pour 1000, puis 0,27 pour 1000 en 2007, 0,18 pour 1000 en 2008 et 0,05 pour 1000 en 2009. Le taux de 0,05 pour 1000 correspond à 7 patients différents pour les 138 000. Dans 62% des cas les complications étaient apparues dans l'année calendaire de l'arrêt, dans 21% dans l'année suivante et dans 14 et 4% dans les années n+2 et n + 3. Notons toutefois que cette information (Tableau 11) est d'interprétation délicate car les résultats portent sur un sous groupe de malades très spécifique (patients ayant arrêté leur traitement pour des raisons diverses) dont la durée totale des traitements nous est inconnue. Par ailleurs on ne peut exclure des effets décalés dans le temps (au-delà des 3 années d'observation).

Tableau 11 : délai d'apparition des complications chez les personnes ayant consommé du benfluorex en 2006 et n'en ayant pas consommé en 2007, 2008 et 2009.

Groupe	Délai d'apparition de la complication en année				
	0	1	2	3	Total
1 diagnostic non opéré monovalvulaire	32	18	11	3	64
2 diagnostic non opéré plurivalvulaire	8	0	0	0	8
3 diagnostic opéré aortique	14	4	3	0	21
4 diagnostic opéré mitrale ou tricuspide	16	2	2	1	21
5 diagnostic opéré plurivalvulaire	26	4	4	1	35
10 HTAP	17	10	5	2	34
Total	113	38	25	7	183