



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

**FACTEURS ASSOCIES A UNE FUITE AORTIQUE ET/OU
MITRALE DE GRADE SUPERIEUR OU EGAL A 1 CHEZ LES
PATIENTS EXPOSES AU BENFLUOREX**

**Analyse des 2576 fiches cliniques et échographiques adressées à
l'AFSSAPS entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011**

Mémoire de Master 2 de Santé Publique Recherche - Option Epidémiologie

David KOENIG

Juin 2011

Table des matières

Liste des abréviations	4
Résumé	5
1. INTRODUCTION.....	6
2. MATERIEL ET METHODES	10
3. RESULTATS	13
3.1 Analyses descriptives	15
3.1.1 Données démographiques de l'échantillon	15
3.1.2 Les caractéristiques du traitement par benfluorex.....	16
3.2 Les fuites valvulaires aortiques et mitrales de grade ≥ 1	18
3.3 Analyse univariée : les facteurs associés à une IA/IM ≥ 1	21
3.3.1 Les caractéristiques individuelles des patients.....	21
3.3.2 Les modalités du traitement par benfluorex	23
3.3.2.1 La durée du traitement.....	23
3.3.2.2 La posologie quotidienne	24
3.3.2.3 La dose cumulée.....	25
3.3.2.4 La période d'exposition.....	26
3.4 Analyse multivariée.....	27
4. DISCUSSION	29
4.1 Les facteurs associés aux IA/IM ≥ 1	30
4.2 Une analyse des fiches incomplète.....	32
4.3 Des données pour la plupart déclaratives	32
4.4 La prévalence des fuites probablement surestimée	34
4.5 Un biais de sélection des patients important	37
5. CONCLUSION	37
Annexe 1 : Références bibliographiques.....	39
Annexe 2 : Les fiches cliniques et échocardiographiques.....	40
Annexe 3 : Lettre AFSSAPS/DGS du 28 février 2011	42

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIC : Akaike Information Criterion

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AUC : Aire sous la courbe (Area Under the Curve)

BIC : Bayesian Information Criterion

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNCF : Collège National des Cardiologues Français

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

HTA : Hypertension Artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IA : Insuffisance Aortique

IM : Insuffisance Mitrale

IA/IM \geq 1 : Insuffisance Aortique et/ou Mitrale de grade supérieur ou égal à 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

Mm Hg : Millimètres de Mercure

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds-Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

ROC : Receiver Operating Characteristic

SFC : Société Française de Cardiologie

SNIIR-AM : Système National d'Information Inter-Régime – Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé

Objectifs : Déterminer les facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients ayant été exposés au benfluorex.

Méthodes : Analyse des 2576 fiches cliniques et échographiques adressées par les cardiologues à l'AFSSAPS au 28 avril 2011. Ces fiches (préalablement anonymisées) devaient être complétées par l'ensemble des cardiologues français (hospitaliers et libéraux) pour chacun de leurs patients ayant été exposés au benfluorex. Les informations recueillies étaient les caractéristiques démographiques individuelles des patients (âge, sexe, poids...), les modalités de traitement (posologie, temps de traitement...) et enfin les données issues de mesures échocardiographiques. Le critère de jugement principal était la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieure ou égal à 1.

Résultats : Un mésusage important du benfluorex est montré puisque près de 2/3 des personnes exposées au benfluorex ne sont pas diabétiques. L'indication « surpoids isolé » est retrouvée chez plus de la moitié des patients (52.6%), cette valeur étant majorée chez les femmes (61.4%). Une indication approuvée, c'est à dire qui rentre dans le cadre de l'AMM du benfluorex, est retrouvée dans 23% des cas seulement.

Parmi les facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1, sont retrouvés les facteurs de risque classiquement associés aux valvulopathies sous fenfluramine et dexfenfluramine : un âge élevé, les sujets de sexe féminin, et une relation dose-dépendante entre la prise de benfluorex et la présence d'une valvulopathie. Notre étude montre également que les patients ayant arrêté le benfluorex depuis moins d'1 an sont plus à risque de présenter une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 que les patients ayant arrêté depuis plus de 1 an (OR=1.84 [1.13-3.00]).

Conclusion : Malgré les limites de cette étude (données déclaratives basées sur le volontariat des cardiologues notamment), les résultats concordent dans l'ensemble avec ce qui est décrit dans la littérature pour la fenfluramine et la dexfenfluramine (molécules pharmacologiquement proches du benfluorex). Ce type de méthodologie pourrait présenter un intérêt en tant que complément logique et pertinent des enquêtes épidémiologiques plus conventionnelles.

1. INTRODUCTION

Le benfluorex, médicament commercialisé sous le nom Médiator[®] par les Laboratoires Servier, est un médicament qui a été mis sur le marché en France en septembre 1976.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du benfluorex a été accordée en 1974 par les autorités de santé françaises dans les indications suivantes : traitement des patients diabétiques de type II avec surpoids (c'est-à-dire avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² d'après la définition de l'OMS) en association avec un régime alimentaire adapté, traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie endogènes de l'adulte.

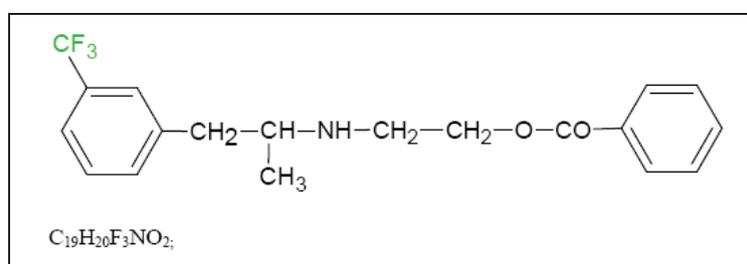
Les médicaments contenant du benfluorex ne sont plus disponibles en France depuis le 30 novembre 2009 en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. La mesure de suspension de l'AMM des trois spécialités pharmaceutiques concernées (Mediator[®] et deux génériques mis sur le marché en octobre 2009) a fait suite à l'évaluation de données établissant un risque d'atteinte valvulaire alors que le produit présentait une efficacité modeste dans sa seule indication subsistant depuis 2007, comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Le benfluorex est un dérivé fenfluraminique, avec une structure proche de l'amphétamine mais a été présenté comme ayant un profil pharmacologique particulier : le benfluorex a un effet anorexigène moins important que l'amphétamine, mais présente une activité métabolique périphérique. La norfenfluramine est un composé dérivé de l'amphétamine dont il ne diffère que par l'ajout d'un groupement trifluoré CF₃. Le benfluorex est entièrement métabolisé dans l'organisme et n'est quasiment pas détectable dans la circulation sanguine. Après ingestion par voie orale, le benfluorex est rapidement transformé en plusieurs métabolites, en particulier en norfenfluramine. C'est ce composé qui serait responsable des atteintes valvulaires cardiaques.

A noter que l'Isoméride[®] (dexfenfluramine), un autre médicament anorexigène retiré du marché en 1997, est également métabolisé en norfenfluramine et que le niveau d'exposition à la norfenfluramine

est similaire que ce soit avec le Mediator[®] ou l'Isoméride[®], à la posologie journalière recommandée pour chacune des molécules.

Le benfluorex possède des propriétés hypoglycémiantes, hypolipémiantes, hypocholestérolémiantes et anorexigènes. Cette dernière propriété est notamment illustrée par la dénomination commune internationale (DCI) attribuée par l'OMS à la molécule SE780 des laboratoires Servier : *benfluorex*. Ce nom a été probablement choisi car cette molécule est composée d'un noyau benzène portant un groupement fluoré, et possède des propriétés anorexigènes [1].



La fenfluramine, qui est un anorexigène central sérotoninergique, a obtenu l'AMM en 1965 en Europe et en 1973 aux USA. Des atteintes valvulaires et des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) suite à la prise de fenfluramine et de dexfenfluramine ont été rapportés dès le milieu des années 90. En 1997, 2 études cas-témoins ont montré une association significative entre la consommation de fenfluramine et le développement de fuites valvulaires cardiaques [2-3]. De ce fait, en septembre 1997, la fenfluramine et la dexfenfluramine ont été retirées du marché en Europe et aux USA, seul le benfluorex est resté commercialisé.

Par la suite, plusieurs autres études ont confirmé l'association entre la prise de fenfluramine et la survenue d'atteintes valvulaires cardiaques et de fuites (mitrales, aortiques et tricuspidiennes) [4-8]. Cependant, ces études présentaient des limites, notamment avec des effectifs insuffisants (donc une puissance limitée) et des durées de suivi trop courtes (environ 12 mois) pour décrire l'évolution des fuites à long terme [9-13].

Les atteintes valvulaires rapportées sont des fuites valvulaires, aortiques et mitrales le plus souvent. Une fuite valvulaire aortique (ou insuffisance aortique) est un reflux anormal de sang de l'aorte vers le ventricule gauche lors de la diastole, dû à un défaut d'étanchéité des valves sigmoïdes aortiques. Une fuite valvulaire mitrale (ou insuffisance mitrale) est un reflux anormal de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche pendant la systole ventriculaire dû à la perte d'étanchéité de la valve mitrale.

Le premier cas rapporté d'atteinte valvulaire attribuée au benfluorex a été publié en février 2003 par une équipe espagnole [14]. Il s'agissait d'une femme de 50 ans, traitée pendant 1 an (de manière intermittente) par du benfluorex et qui a développé une fibrose sévère avec régurgitation au niveau des valves aortiques, mitrales et tricuspides. Les lésions histologiques des valves étaient semblables à celles déjà observées chez des patients traités par les anorexigènes fenfluramine et dexfenfluramine. L'aspect anatomopathologique classiquement décrit d'une atteinte valvulaire liée à la prise d'anorexigène est celui d'une valve épaissie, blanchâtre, recouverte d'une sorte de plaque recouvrant la valve et les cordages, sans altération propre du tissu valvulaire lui-même. Les valvulopathies induites par les anorexigènes partageraient également de nombreuses caractéristiques avec les autres valvulopathies iatrogènes [15].

Une étude observationnelle américaine de grande ampleur, publiée en 2008, a été réalisée entre juillet 1997 et février 2004 sur une cohorte de 5743 patients ayant été traités par fenfluramine ou dexfenfluramine [16] ; ces patients ont tous eu un ou plusieurs examens échographiques et ont été suivis en moyenne pendant plus de 2 ans. Cette étude a été la principale référence utilisée afin de comparer et valider nos résultats, ainsi que les deux études de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) décrites ci-dessous [17-18].

Récemment, deux études françaises ont été réalisées par la CNAMTS sur le benfluorex à partir des données de la base du SNIIR-AM (données de l'Assurance maladie) chaînées à celles du PMSI (données d'hospitalisation) et de l'INSEE (registre des décès). Leur objectif était de documenter les

hospitalisations pour valvulopathies et les décès induits par ces valvulopathies chez les patients exposés au benfluorex.

La première, qui a été publiée par Weil *et al.* en Octobre 2010 [17], a porté sur un peu plus d'un million de sujets diabétiques âgés de 40 à 69 ans dont 43 044 patients exposés au benfluorex bénéficiant d'au moins un remboursement de benfluorex en 2006 en France. La comparaison des patients exposés et non exposés au benfluorex a montré que le risque d'hospitalisation pour valvulopathie associé à la prise de benfluorex était multiplié par trois et que le risque de chirurgie valvulaire était multiplié par quatre dans la période 2006-2008. Les risques augmentaient avec la dose cumulée de benfluorex.

La deuxième étude, réalisée à la demande de l'AFSSAPS [18], a porté sur l'ensemble des 48 millions d'assurés du régime général et a identifié 303 000 patients exposés au benfluorex en 2006, diabétiques et non diabétiques de tous âges. Sur la base de ces données, les analyses des experts épidémiologistes estiment qu'environ 500 décès seraient attribuables au benfluorex parmi l'ensemble des utilisateurs du médicament depuis sa mise sur le marché.

On estime que 200 000 à 300 000 personnes auront été sous traitement chaque année jusqu'à fin 2009 (en 2006, 303 000 patients utilisateurs de benfluorex ont été identifiés par la CNAM) et 7 millions de boîtes auraient été vendues chaque année. Ainsi le nombre total de patients exposés au benfluorex depuis sa commercialisation serait de 2.6 millions de patients d'après une extrapolation des résultats de cette deuxième étude [18]. Cependant d'autres éléments laissent penser que le nombre de patients exposés est probablement plus important, l'Afssaps mentionne (dans un document daté du mois de juin 2011) qu'environ 5 millions de personnes ont été traitées par Mediator sur toute la durée de sa commercialisation [19].

Aujourd'hui, sur la base des éléments disponibles, qu'il s'agisse du bilan actualisé des notifications de pharmacovigilance, des études publiées ou des données complémentaires de la CNAM, il apparaît que le risque de développer une complication valvulaire pouvant conduire à l'hospitalisation chez les patients exposés au benfluorex est établi pour une durée de 3 mois de traitement et plus [4,11,17]. Il

s'agit toutefois d'une complication rare. Comme toute valvulopathie, la lésion peut longtemps rester asymptomatique ou évoluer vers une insuffisance valvulaire avec un retentissement clinique.

L'objectif principal de ce mémoire est d'identifier les facteurs associés à la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients ayant été traités par du benfluorex. Il existe des données épidémiologiques concernant des molécules proches du benfluorex (fenfluramine/dexfenfluramine) mais peu de données sur les caractéristiques des patients exposés au benfluorex et les modalités du traitement (indication du traitement, posologie, délai depuis l'arrêt du traitement...).

2. MATERIEL ET METHODES

Au début du mois de décembre 2010, le Ministre de la Santé a demandé à l'ensemble des patients ayant été exposés au benfluorex de consulter un médecin généraliste. Celui-ci devait adresser par la suite le patient chez un cardiologue afin de réaliser une échocardiographie avec examen Doppler.

Le 24 décembre 2010, un courrier cosigné par l'AFSSAPS et la Direction Générale de la Santé (DGS) a été adressé à l'ensemble des cardiologues français, hospitaliers et libéraux, afin de les informer de la mise en place prochaine d'une étude de suivi des patients exposés au benfluorex. Il a alors été demandé aux cardiologues d'inclure dans l'étude tous les patients ayant été exposés au benfluorex, pour lesquels une échocardiographie avec examen Doppler était réalisée afin de quantifier l'intensité de la fuite valvulaire. Les fiches cliniques et échographiques complétées devaient être consignées dans le dossier médical du patient, en attendant la mise en place prochaine de l'étude.

Les fiches ont été réalisées par l'AFSSAPS, en collaboration avec la Société Française de Cardiologie (Cf. Annexe 2).

Le 28 février 2011, un courrier, toujours cosigné par l'AFSSAPS et la DGS, a été envoyé aux cardiologues français afin de leur demander d'arrêter de compléter les fiches d'inclusion et de retourner à l'AFSSAPS celles complétées jusqu'à présent et consignées dans les dossiers des patients. Ce courrier (Cf. Annexe 3) leur présentait également la nouvelle étude de suivi qui sera prochainement mise en place. En effet, le cahier des charges de l'étude initialement prévue a été modifié par

l'AFSSAPS pour des raisons méthodologiques et de faisabilité ; une nouvelle étude se fera avec la participation de 60 centres référents de cardiologie équipés pour enregistrer les boucles d'échocardiographie, préalablement identifiés par la Société Française de Cardiologie (SFC) et le Collège National des Cardiologues Français (CNCF).

La définition de la sévérité des fuites aortiques et mitrales qui a été retenue suit les recommandations Européennes récentes [20,21]. Elle est centrée sur l'étude de la zone de convergence, associée à des critères complémentaires qui seront confrontés entre eux pour classer les fuites en 4 grades (Cf. tableau 1).

Tableau 1 - Classification des fuites aortiques et mitrales

Fuite mitrale

Fuite grade 1 = fuite minime: surface orifice régurgitant $< 0.20\text{cm}^2$

Fuite grade 2 = fuite modérée: surface orifice régurgitant $0.20- 0.29\text{cm}^2$

Fuite grade 3 = fuite moyenne à importante: surface orifice régurgitant $0.30 - 0.39 \text{ cm}^2$

Fuite grade 4 = fuite sévère: surface orifice régurgitant $\geq 0.40 \text{ cm}^2$

Fuite aortique

Fuite grade 1 = fuite minime: surface orifice régurgitant $< 0.10 \text{ cm}^2$

Fuite grade 2 = fuite modérée: surface orifice régurgitant $0.10- 0.19 \text{ cm}^2$

Fuite grade 3 = fuite moyenne à importante: surface orifice régurgitant $0.20 - 0.29 \text{ cm}^2$

Fuite grade 4 = fuite sévère: surface orifice régurgitant $\geq 0.30 \text{ cm}^2$

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient donc :

- Exposition au benfluorex
- Consultation chez un cardiologue avec réalisation d'une échocardiographie avec examen Doppler
- Renvoi des fiches cliniques et échographiques à l'AFSSAPS

Les fiches d'inclusion (préalablement anonymisées par les cardiologues) ont été saisies au fur et à mesure de leur arrivée dans une base de données Microsoft Excel[®] cryptée et protégée par un mot de passe uniquement connu des utilisateurs de la base. La base de données a été déclarée à la CNIL le 07 avril 2011.

Aucune information supplémentaire n'a été recherchée auprès des cardiologues, seules les informations présentes sur les fiches ont été saisies. Aucune donnée nominative n'a été saisie dans la base de données.

Les données recueillies sur les fiches sont présentées dans le tableau 2 (Cf. Annexe 2 pour plus de détails).

Tableau 2 - Variables saisies dans la base de données

Caractéristiques individuelles	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques du patient : Sexe, Age, IMC - Antécédents médicaux et facteurs de risque du patient - Autre traitements potentiellement inducteurs de valvulopathies (HTAP) : Anorexigène/amphétamine et Alcaloïdes de l'ergot de seigle
Modalités du traitement par benfluorex	<ul style="list-style-type: none"> - Durée du traitement (en mois) - Posologie quotidienne (en cp/jour) - Date d'arrêt du traitement - Indication du traitement
Données échographiques (pour la valve aortique et mitrale)	<ul style="list-style-type: none"> - Morphologie de la valve (épaississement, calcification) - Présence d'une fuite et son intensité (4 grades) - Suspicion d'HTAP - Conclusion du médecin

Les caractéristiques du traitement par le benfluorex ont été évaluées selon plusieurs critères :

- La **durée du traitement** (en mois)
- La **posologie quotidienne** (en nombre de comprimé(s) par jour)
- Le **délai qui s'est écoulé entre l'arrêt du benfluorex** et la réalisation de l'échographie (en mois)
- La **posologie cumulée**
- L'**indication** du traitement

La posologie recommandée pour le benfluorex était de 3 comprimés de 150 mg par jour per os. Il n'existait qu'un seul dosage et aucune autre voie d'administration n'était possible.

La variable « posologie cumulée » est construite de la manière suivante : il s'agit du nombre total de comprimés consommés par le patient durant toute sa période de traitement. Ce nombre de comprimés

total est calculé en multipliant la posologie quotidienne par 30, puis en multipliant le résultat obtenu par le nombre de mois de traitement.

Notre travail a consisté à réaliser l'analyse initiale des fiches échocardiographiques envoyées par les cardiologues entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 10.

La variable d'intérêt étudiée dans cette analyse est la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieure ou égale à 1 possiblement liée au benfluorex, notée « $IA/IM \geq 1$ » dans la suite du texte.

Les comparaisons des pourcentages ont été réalisées avec le test du chi-2 (ou avec le test exact de Fischer si les effectifs étaient trop faibles), les comparaisons de moyennes par le test de Student ou analyse de variance (ANOVA).

L'estimation des Odds-Ratio (OR) dans l'analyse univariée a été réalisée par régression logistique simple.

Les interactions entre différentes variables ont été recherchées. Aucune interaction significative n'a été retrouvée.

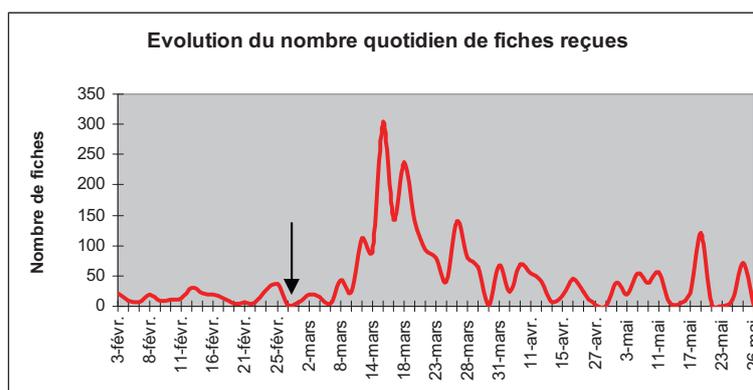
Enfin une régression logistique multivariée a été réalisée, les variables à inclure dans le modèle logistique final ont été déterminées par la procédure « pas à pas descendante » du logiciel STATA 10.

Un seuil de significativité à 5% a été retenu pour l'ensemble des tests statistiques.

3. RESULTATS

Les résultats présentés dans ce document sont issus de l'analyse de 2576 fiches d'inclusion reçues à l'AFSSAPS entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011.

Bien qu'il ait été demandé aux cardiologues de conserver les fiches dans les dossiers médicaux des patients exposés au benfluorex, nous avons constaté un retour des fiches à l'AFSSAPS dès le début du mois de janvier. La figure 2 montre l'évolution du nombre quotidien de fiches reçues à l'AFSSAPS.



↓ : Courrier AFSSAPS/DGS demandant aux cardiologues de renvoyer les fiches à l'AFSSAPS
 Figure 2 - Evolution du nombre quotidien de fiches reçues à l'AFSSAPS

La totalité des fiches reçues jusqu'au 28 avril inclus a été saisie dans la base de données, soit 2576 fiches. Sur le graphique, on constate une augmentation du nombre quotidien de fiches reçues la semaine suivante l'envoi du courrier demandant aux cardiologues de retourner les fiches complétées. Les fiches reçues après le 28 avril ont été comptabilisées mais non saisies dans la base. Au 28 mai 2011, le nombre total de fiches adressées à l'AFSSAPS était de 3023 fiches.

Au total, 236 cardiologues ont renvoyé au moins une fiche d'inclusion, soit en moyenne 11 fiches par médecin, avec une médiane de 4 fiches. La très grande majorité de ces fiches (plus de 90%) provenait de médecins libéraux.

Environ un tiers des médecins (N=82) n'a adressé qu'une seule fiche (le plus souvent il s'agissait d'un cas de valvulopathie possiblement liée au benfluorex) avec des conséquences importantes notamment sur l'estimation de la prévalence (Cf. 4.4). Enfin, 46 médecins (soit environ 20%) ont renvoyé plus de 20 fiches, avec un maximum de 79 fiches renvoyées par un cardiologue libéral.

Sur les 2576 fiches reçues, 721 (28%) ont été reçues avant la lettre officielle conjointe de l'AFSSAPS et de la DGS demandant aux cardiologues de retourner les fiches, qui devaient être théoriquement consignées dans le dossier médical des patients avant la demande officielle de renvoi (Cf. Annexe 3). Une analyse de ces renvois spontanés en terme de prévalence des fuites aortiques ou mitrales est présentée un peu plus loin dans le mémoire (Cf. 4.4).

3.1 Analyses descriptives

La variable la plus souvent renseignée est l'âge avec environ 7% de données manquantes tandis que la variable « cardiopathie connue » n'est pas renseignée pour près d'un tiers des fiches (34.8%). Les données morphologiques des valves cardiaques ont été peu renseignées.

Concernant la variable d'intérêt de cette étude $IA/IM \geq 1$, celle-ci est renseignée dans 85.3%.

3.1.1 Données démographiques de l'échantillon

La population étudiée est âgée en moyenne de 58.3 ans, la fourchette d'âge s'étend de 18 ans à 100 ans. On note par ailleurs une nette prédominance féminine avec 1682 femmes pour seulement 644 hommes, soit un sexe-ratio de 2.6 femmes pour un homme.

L'étude des indications de prescription du benfluorex permet de mettre en évidence une caractéristique majeure de cette crise sanitaire : le mésusage du produit.

Reprenons les indications du benfluorex : traitement adjuvant chez les diabétiques en surpoids, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, avec une restriction de l'indication en 2007 aux diabétiques en surpoids.

Dans notre échantillon, 35% des patients sont diabétiques, 26% souffrent d'hypertriglycéridémie et 54% présente une hypercholestérolémie. Il est intéressant d'observer que seulement un tiers des patients traités par le benfluorex sont diabétiques alors que la population cible principale de cette molécule sont les patients diabétiques en surpoids (c'est même l'indication unique depuis 2007).

L'analyse stratifiée sur le sexe donne les résultats suivants : 29% des femmes sont diabétiques (versus 52% chez les hommes, $p < 10^{-4}$), 40% des femmes ont une hypercholestérolémie (vs 60% chez les hommes, $p < 10^{-4}$) et enfin 20% des femmes présentent une hypertriglycéridémie (vs 42% chez les hommes, $p < 10^{-4}$).

En revanche, le surpoids est constaté aussi bien chez les hommes que chez les femmes avec un IMC moyen respectivement à 30.9 et 30.5kg/m² ($p=0.18$).

L'ensemble de ces premières données suggère que le benfluorex a été principalement prescrit à des femmes en surpoids, et dans la très grande majorité des cas, en dehors de l'indication du benfluorex : c'est ce que l'on désigne sous le terme de « mésusage ». D'après ces premiers résultats, il semble que

le médicament a été utilisé en tant qu'anorexigène, principalement chez les femmes, dans le but de perdre du poids. Ceci est illustré un peu plus loin en étudiant les indications du traitement par benfluorex qui ont été renseignées dans les fiches d'inclusion reçues.

L'ensemble des caractéristiques individuelles des patients de l'échantillon est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 - Caractéristiques de la population.

Variables	Global	Hommes	Femmes	p-value Hommes/Femmes
Moyenne d'âge en années [Min-Max]	58.3 [18-100] N=2399	60.4 [20-87] N=637	57.5 [18-100] N=1659	<10 ⁻⁴
Moyenne du BMI en kg/m ² [Min-Max]	30.6 [15-64] N=2315	30.9 [19-57] N=621	30.5 [15-64] N=1612	0.1771
Diabète	(831/2369) 35.1%	(327/630) 51.9%	(475/1642) 28.9%	<10 ⁻⁴
Hypercholestérolémie	(1068/2332) 54.2%	(372/616) 60.4%	(655/1621) 40.4%	<10 ⁻⁴
Parkinson	(13/2319) 0.56%	(6/614) 0.98%	(6/1613) 0.37%	0.081
ATCD cardio familiaux	(481/2224) 21.6%	(119/584) 20.4%	(349/1552) 22.5%	0.293
Hypertriglycéridémie	(600/2289) 26.2%	(257/615) 41.8%	(319/1582) 20.2%	<10 ⁻⁴
Tabac	(483/2322) 20.8%	(151/617) 24.5%	(312/1612) 19.4%	0.008
HTA	(1155/2321) 49.8%	(376/618) 60.8%	(738/1609) 45.9%	<10 ⁻⁴
Dépression	(413/2276) 18.2%	(65/608) 10.7%	(326/1578) 20.7%	<10 ⁻⁴
I. Coronaire	(114/2304) 4.95%	(69/613) 11.3%	(41/1600) 2.6%	<10 ⁻⁴
I. Cardiaque	(45/2305) 2.0%	(19/612) 3.1%	(25/1602) 1.6%	0.02
RAA	(36/2289) 1.6%	(10/610) 1.6%	(26/1590) 1.6%	0.995
Cardiopathie	(165/1680) 9.8%	(65/438) 14.8%	(96/1174) 8.2%	<10 ⁻⁴

3.1.2 Les caractéristiques du traitement par benfluorex

L'analyse de ces résultats montre que la durée moyenne de traitement par benfluorex dans l'échantillon est de 47.9 +/- 1.1 mois. Les hommes sont traités en moyenne significativement plus longtemps que les femmes, avec respectivement des durées moyennes de traitement de 53.4 +/-2.3 mois et 46.1 +/- 1.2 mois (p=0.0031). En revanche les femmes reçoivent une posologie quotidienne plus élevée que les hommes (p<10⁻⁴), mais une dose cumulée non différente de celle des hommes (p=0.4), ceci étant expliqué par la durée plus courte de traitement chez les femmes (Cf. Tableau 4). Enfin, le délai moyen écoulé entre l'arrêt du traitement par le benfluorex et l'échographie est de 34.8 mois, sans différence significative selon le sexe (p=0.3). Les données concernant les modalités de traitement sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 - Caractéristiques du traitement par benfluorex

Variable	Global	Hommes	Femmes	p-value Hommes/Femmes
Durée moyenne du traitement en mois [Min-Max]	47.9 [0.5-612] <i>N=2237</i>	53.4 [0.75-612] <i>N=637</i>	46.1 [0.5-480] <i>N=1659</i>	0.0031
Posologie quotidienne moyenne en cp/j [Min-Max]	2.4 [1-9] <i>N=1932</i>	2.2 [1-6] <i>N=518</i>	2.5 [1-9] <i>N=1327</i>	<10⁻⁴
Dose cumulée moyenne en comprimés [Min-Max]	3676.5 [22.5-110160] <i>N=1846</i>	3833.3 [22.5-110160] <i>N=488</i>	3622.5 [30-32400] <i>N=1279</i>	0.4100
Délai moyen entre arrêt du traitement et écho en mois [Min-Max]	34.8 [1-368] <i>N=2215</i>	33.1 [1-368] <i>N=583</i>	35.0 [1-272] <i>N=1536</i>	0.3095

Chez 1148 patients (environ 53%), l'indication rapportée pour le traitement par benfluorex est le surpoids isolé, donc en dehors du cadre fixé par l'AMM. Cette proportion atteint même 61% chez les femmes, renforçant le mésusage décrit auparavant.

Si l'on ne s'intéresse qu'aux indications de l'AMM, le benfluorex a été prescrit correctement chez 23% des patients de l'échantillon, avec 19% d'indications correctes chez les femmes versus 35% chez les hommes. Les principales indications du benfluorex sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Principales indication du traitement par benfluorex

Principales Indications	Global (N=2183)	Hommes (N=577)	Femmes (N=1516)
Surpoids seul	(1148/2183) 52.6%	(166/577) 28.8%	(931/1516) 61.4%
Diabète seul	(455/2183) 20.8%	(194/577) 33.6%	(239/1516) 15.8%
Hypertriglycéridémie seule	(204/2183) 9.3%	(95/577) 16.5%	(104/1516) 6.9%
Diabète et Surpoids	(166/2183) 7.6%	(53/577) 9.2%	(107/1516) 7.1%
Hypertriglycéridémie et Surpoids	(83/2183) 3.8%	(29/577) 5.0%	(51/1516) 3.4%
Diabète et Hypertriglycéridémie et Surpoids	(30/2183) 1.4%	(15/577) 2.6%	(15/1516) 1.0%
Diabète et Hypertriglycéridémie	(26/2183) 1.2%	(11/577) 1.9%	(15/1516) 1.0%

Enfin, cette étude s'est également intéressée aux autres traitements antérieurs potentiellement inducteurs de valvulopathies et/ou d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) consommés par les patients.

Les traitements concernés sont les suivants Anorexigènes/amphétamines et les Alcaloïdes de l'ergot de seigle (Cf. Annexe 2 pour les molécules concernées).

Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 - Traitements antérieurs potentiellement inducteurs de valvulopathie ou d' HTAP

Traitement antérieur	Global	Hommes	Femmes	p-value Hommes/Femmes
Amphétamines/ Anorexigènes	(447/1965) 22.8%	(45/491) 9.2%	(386/1384) 27.9%	<10⁻⁴
Alcaloïdes de l'Ergot	(52/1956) 2.7%	(5/487) 1.0%	(44/1380) 3.2%	0.01

L'Isoméride[®] est un anorexigène, dérivé de l'amphétamine et dont le métabolisme produit de la norfenfluramine toxique pour les valves cardiaques. Il a été surtout consommé par les femmes [16], et ceci est également illustré dans notre échantillon puisque 28% des femmes de l'échantillon ont consommé de l'Isoméride[®] ou apparentés contre moins de 10% chez les hommes ($p < 10^{-4}$).

3.2 Les fuites valvulaires aortiques et mitrales de grade ≥ 1

Cette étude ne permet pas d'estimer avec précision la prévalence des fuites aortiques et/ou mitrales chez les patients exposés au benfluorex en raison de la méthodologie utilisée. Nous communiquerons ici les chiffres de prévalence observés sur notre échantillon, pour information, en ayant à l'esprit qu'ils sont probablement surestimés.

Sur l'ensemble de l'échantillon, 657 fuites aortiques et/ou mitrales de grade supérieur ou égal à 1 ont été recensées, soit une prévalence de 29.5% (toutes étiologies de fuite valvulaire confondues).

Parmi ces 657 fuites, une étiologie autre que le benfluorex a été identifiée pour 186 d'entre elles : il peut s'agir de rhumatisme articulaire aigu, de dégénérescence fibro-élastique, de maladie de Marfan, d'endocardite infectieuse...ou d'un délai d'apparition de la fuite incompatible avec le benfluorex (apparition de la fuite avant le début du traitement par exemple). Cette information n'est pas demandée dans les fiches, seule la mention « autre étiologie que le benfluorex » est proposée.

Au total, il y a donc dans l'échantillon 471 fuites aortiques et ou mitrales de grade supérieur ou égal à 1 possiblement attribuables au benfluorex, soit une prévalence de 21.2% de ces valvulopathies.

Une fuite bivalvulaire (aortique et mitrale de grade ≥ 1) possiblement liée au benfluorex a été observée chez 103 patients soit une prévalence de 4.6%.

Trois quarts des fuites aortiques ou mitrales possiblement liées au benfluorex sont des fuites de grade 1. Environ 20% des fuites sont de grade 2 et 2% sont de grade 3. Les fuites les plus graves (grade 4) possiblement liées au benfluorex sont rares puisque seulement 2 cas ont été observés dans

l'échantillon, chez 2 femmes (Cf. tableau 7). A noter que ces 2 cas de grade 4 étaient des cas rétrospectifs (fuites déjà connues au moment de l'échographie). Il n'y a pas de différence significative de la sévérité de la fuite en fonction du sexe du patient (p=0.719).

Tableau 7 - Prévalence IA et/ou IM \geq 1 possiblement liées au benfluorex

Fuites benfluorex	Global	Hommes	Femmes	p-value Hommes/Femmes
Prévalence IA et/ou IM \geq 1 possiblement liées au benfluorex	(471/2225) 21.2%	(89/541) 16.5%	(328/1452) 22.6%	0.001
Répartition des IA/IM \geq 1 possiblement liées au benfluorex selon le stade (n=471)				
IA et/ou IM Grade 1	(351/471) 74.5%	(66/89) 74.2%	(248/328) 75.6%	0.719
IA et/ou IM Grade 2	(107/471) 22.7%	(20/89) 22.5%	(72/328) 22.0%	0.719
IA et/ou IM Grade 3	(11/471) 2.3%	(3/89) 3.4%	(6/328) 31.8%	0.719
IA et/ou IM Grade 4	(2/471) 0.4%	(0/89) 0%	(2/328) 0.6%	0.719
Atteintes bivalvulaires (aortiques et mitrales) \geq 1 possiblement liées au benfluorex (n=103)				
Prévalence IA et IM \geq 1 possiblement liées au benfluorex	(103/2225) 4.6%	(13/541) 2.4%	(81/1452) 5.6%	0.002

L'étude de la prévalence stratifiée sur la valve atteinte montre que l'atteinte de la valve aortique est plus fréquente que la valve mitrale, avec une prévalence de 15.9% et 11.2% respectivement (Cf. tableaux 8 et 9). Les fuites aortiques sont globalement plus graves que les fuites mitrales : 26% des fuites aortiques sont de grade 2 (contre 14% pour les fuites mitrales) et 71% des fuites aortiques sont de grade 1 (versus 82% des fuites mitrales). La répartition pour les grades 3 et 4 est semblable et ces fuites sévères sont peu fréquentes. Quelle que soit la fuite, il n'y a pas de différence significative de l'intensité de la fuite selon le sexe du patient (p=0.623 pour la fuite aortique, p=0.585 pour la fuite mitrale).

Tableau 8 - Prévalence IA \geq 1 possiblement liées au benfluorex

IA benfluorex	Global	Hommes	Femmes	p-value Hommes/Femmes
IA \geq 1	(338/2128) 15.9%	(62/519) 11.9%	(244/1399) 17.4%	0.001
Répartition des IA possiblement liées au benfluorex selon le stade (n=338)				
IA Grade 1	(241/338) 71.3%	(44/62) 71.0%	(176/244) 72.1%	0.623
IA Grade 2	(88/338) 26.0%	(15/62) 24.2%	(62/244) 25.4%	0.623
IA Grade 3	(8/338) 2.4%	(3/62) 4.8%	(5/244) 2.1%	0.623
IA Grade 4	(1/338) 0.3%	(0/62) 0%	(1/244) 0.4%	0.623

Tableau 9 - Prévalence IM \geq 1 possiblement liées au benfluorex

IM benfluorex	Global	Hommes	Femmes	p-value hommes/femmes
IM \geq 1	(236/2100) 11.2%	(40/513) 7.8%	(165/1383) 11.9%	0.006
Répartition des IM possiblement liée au benfluorex selon le stade (n=236)				
IM Grade 1	(194/236) 82.2%	(31/40) 77.5%	(139/165) 84.2%	0.585
IM Grade 2	(34/236) 14.4%	(8/40) 20.0%	(21/165) 12.8%	0.585
IM Grade 3	(6/236) 2.5%	(1/40) 2.5%	(3/165) 1.8%	0.585
IM Grade 4	(2/236) 0.9%	(0/40) 0%	(2/165) 1.2%	0.585

A propos de l'aspect morphologique des valves, les données recueillies sur les fiches étaient très incomplètes et ne peuvent par conséquent pas être exploitées.

Remarque : L'HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est une maladie pulmonaire qui se caractérise par une augmentation de la résistance artérielle pulmonaire, ce qui aboutit généralement à une insuffisance cardiaque droite. Elle est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm Hg au repos ou supérieure à 30 mm Hg à l'effort. En Europe, la prévalence chez l'adulte est estimée à 15 cas pour un million d'habitant et l'incidence à 2.4 cas par million, avec un sexe-ratio de 1.7 femmes pour 1 homme [22].

Les étiologies d'HTAP sont multiples (sporadique, familiale, complication de certaines pathologies comme le VIH) mais l'HTAP peut aussi être associée à la prise d'anorexigènes.

Dans notre série, nous avons identifié 18 cas de suspicion d'HTAP (6 hommes et 10 femmes, sexe-ratio égal à 1.7 femmes pour un homme) soit une prévalence de 0.82%. Ce chiffre est plus élevé que celui habituellement retrouvé dans la littérature et peut s'expliquer de deux façons. D'une part ce ne sont que des suspicions d'HTAP (devant une vitesse maximale de fuite tricuspidiennne supérieure à 2.8 mètres/seconde), et l'information concernant la confirmation ou non de l'HTAP n'est pas disponible. D'autre part, il est reconnu que les anorexigènes amphétaminiques sont inducteurs d'HTAP donc il n'est pas totalement surprenant de retrouver une prévalence plus élevée que celle de la population générale puisque que toute notre population d'étude est exposée au benfluorex.

3.3 Analyse univariée : les facteurs associés à une IA/IM \geq 1

Pour cette analyse, qui s'intéresse aux facteurs associés à la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale de grade \geq 1 possiblement liée au benfluorex, ont été exclus tous les patients présentant une fuite aortique et/ou mitrale \geq 1 avec une étiologie retrouvée autre que le benfluorex (n=186).

Deux groupes de patients ont été comparés : les patients qui n'ont pas de fuite et les patients qui ont une IA/IM \geq 1 possiblement liée au benfluorex.

3.3.1 Les caractéristiques individuelles des patients

Dans le groupe de patients sans IA/IM \geq 1, le sexe-ratio est de 2.4 femmes pour un homme, tandis que ce rapport passe à 3.7 femmes pour un homme dans le groupe de patients atteint par une IA/IM \geq 1 : OR = 1.56 [1.20-2.02], p=0.001.

Les patients ne présentant pas d'IA/IM \geq 1 ont en moyenne 57 ans tandis que les patients présentant une IA/IM \geq 1 sont en moyenne âgés de 61 ans (p=0.001). Le tableau 10 présente la prévalence des IA/IM \geq 1 et les OR associés à chaque classe d'âge. Un patient âgé de plus de 70 ans est plus à risque de présenter une IA/IM \geq 1 par rapport à une personne de moins de 40 ans avec un OR=4.11 [2.41-7.01].

Tableau 10 - Age et risque d'IA/IM \geq 1

Classes d'âge	Prévalence fuite IA/IM \geq 1	OR* fuite IA/IM \geq 1	p-value (Wald)
Moins de 40 ans	(20/192) 10.4%	1.0	<10⁻⁴
Entre 40 et 50 ans	(44/251) 17.5%	1.86 [1.04-3.34]	
Entre 51 et 60 ans	(118/518) 22.8%	2.84 [1.69-4.78]	
Entre 61 ans et 70 ans	(145/587) 24.7%	3.14 [1.88-5.25]	
Plus de 70 ans	(96/332) 28.9%	4.11 [2.41-7.01]	

* Ajusté sur le sexe

La figure 3 présente la prévalence d'IA/IM \geq 1 en fonction de la classe d'âge.

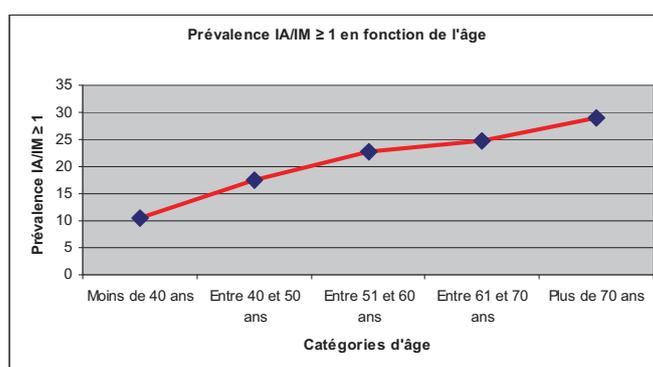


Figure 3 : Prévalence IA/IM \geq 1 en fonction de l'âge

Les patients souffrant d'une IA/IM \geq 1 ont un IMC moyen égal à 29.7kg/m² contre 30.9kg/m² chez ceux sans fuite (p=0.00004).

Le tableau 11 présente la prévalence des IA/IM \geq 1 et l'OR d'IA/IM \geq 1 selon les classes d'IMC. Il semblerait qu'un IMC élevé soit un facteur protecteur d'IA/IM \geq 1, avec un risque diminué de près de 53% chez les personnes dont l'IMC est supérieur à 35kg/m² par rapport aux patients qui ont un poids « normal » OR=0.47 [0.32-0.69].

L'OR associé à la classe d'IMC la plus faible est peu interprétable du fait de l'effectif limité (n=32).

Tableau 11 - IMC et risque d'IA/IM \geq 1

Classes d'IMC	Prévalence fuite IA/IM \geq 1	OR* fuite IA/IM \geq 1	p-value (Wald)
20 kg/m ² ou moins	(4/32) 12.5%	0.39 [0.13-1.18]	
Entre 21 et 25 kg/m ²	(95/320) 29.7%	1.0	0.0001
Entre 26 et 30 kg/m ²	(159/633) 25.1%	0.79 [0.58-1.07]	
Entre 31 et 35 kg/m ²	(90/494) 18.2%	0.51 [0.37-0.73]	
Plus de 35 kg/m ²	(54/334) 16.2%	0.47 [0.32-0.69]	

*Ajusté sur le sexe et l'âge

Parmi les autres facteurs individuels associés à la présence d'une IA/IM \geq 1 figurent le tabac, l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque, une cardiopathie connue et enfin la consommation antérieure d'amphétamines ou anorexigènes. Le tableau 12 présente les antécédents médicaux des patients avec les OR associés à la présence d'une IA/IM \geq 1.

Tableau 12 - Antécédents médicaux et risque d'IA/IM \geq 1

Variable	Pas de fuite	IA/IM \geq 1	OR* IA/IM \geq 1	p-value
Diabète	(488/1440) 33.9%	(150/413) 36.3%	1.00 [0.78-1.29]	0.974
Hypercholestérolémie	(639/1423) 44.9%	(191/404) 47.3%	0.98 [0.77-1.24]	0.843
Parkinson	(8/1413) 0.6%	(4/404) 1.0%	1.92 [0.55-6.72]	0.305
ATCD cardio. familiaux	(303/1352) 22.4%	(76/388) 19.6%	0.81 [0.61-1.08]	0.159
Hypertriglycéridémie	(359/1401) 25.6%	(97/395) 24.6%	0.96 [0.73-1.26]	0.748
Tabac	(280/1422) 19.7%	(99/400) 27.8%	1.61 [1.22-2.12]	0.001
HTA	(670/1415) 47.4%	(224/407) 55.0%	1.14 [0.89-1.46]	0.285
Dépression	(250/1389) 18.0%	(75/401) 18.7%	1.00 [0.74-1.35]	0.995
I. Coronaire	(55/1043) 3.9%	(26/403) 6.5%	1.81 [1.09-3.00]	0.021
I. Cardiaque	(16/1401) 1.1%	(13/402) 3.2%	2.73 [1.24-6.02]	0.013
RAA	(16/1391) 1.15%	(6/402) 1.5%	1.12 [0.43-2.90]	0.820
Cardiopathie connue	(70/1038) 6.7%	(42/283) 14.8%	2.12 [1.38-3.27]	0.001
Anorexigène/Amphétamine	(252/1217) 20.7%	(92/332) 27.7%	1.40 [1.04-1.87]	0.026
Alcaloïdes de l'ergot	(25/1213) 2.1%	(12/331) 3.6%	1.76 [0.84-3.69]	0.134

*Ajusté sur le sexe et l'âge

La prévalence des fuites aortiques et/ou mitrales ≥ 1 possiblement liées au benfluorex est de 21.7% chez les non diabétiques versus 23.5% chez les diabétiques : cette différence est non significative ($p=0.359$).

3.3.2 Les modalités du traitement par benfluorex

Le tableau 13 résume les caractéristiques du traitement selon le groupe de patient (pas de fuite valvulaire versus IA/IM ≥ 1).

Tableau 13 - Modalités du traitement par benfluorex et IA/IM ≥ 1

Variables traitement	Pas de fuite	IA/IM ≥ 1	p-value	p-value ajustée sur sexe et âge
Durée du traitement en mois [Min-Max]	43.5 [0.5-612] <i>N=1356</i>	57.9 [3-360] <i>N=401</i>	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
Délai depuis arrêt du traitement [Min-Max]	36.4 [1-368] <i>N=1347</i>	30.8 [1-236] <i>N=395</i>	0.0161	0.010
Posologie quotidienne en cp/j [Min-Max]	2.37 [1-9] <i>N=1187</i>	2.49 [1-6] <i>N=326</i>	0.0181	0.0289
Dose cumulée en cp [Min-Max]	3331.6 [30-110160] <i>N=1135</i>	4328.3 [90-32400] <i>N=313</i>	0.0016	0.016

Les patients atteints de fuite sont traités significativement plus longtemps que les patients sans fuite ($p<10^{-4}$), avec une posologie quotidienne ($p=0.0289$) et un nombre total de comprimés consommés plus élevé ($p=0.0016$). Ces premiers résultats suggèrent une relation dose-effet possible.

De plus, les patients indemnes de fuite ont arrêté le traitement depuis plus longtemps que les patients atteints d'IA/IM ≥ 1 ($p=0.010$).

3.3.2.1 La durée du traitement

La prévalence des fuites IA/IM ≥ 1 augmente avec la durée de traitement par benfluorex (Cf. Tableau 14 et Figure 4). Cette augmentation est notamment très nette à partir d'une durée de traitement de 24 mois. Plus de la moitié des patients (51%, N=894) ont eu une durée de traitement supérieure à 24 mois, et près de 12% (n=206) des patients ont pris du benfluorex pendant plus de 120 mois. L'OR associé à une IA/IM ≥ 1 pour les patients dont la durée de traitement est de plus de 120 mois par rapport à ceux qui ont été traités pendant moins de 12 mois est égal à 2.07 [1.38-3.10].

Le test de tendance est significatif ($p=0.002$), la prévalence des IA/IM ≥ 1 augmente avec la durée du traitement.

Tableau 14 - Durée du traitement par benfluorex et risque d'IA/IM ≥ 1

Durée de traitement en mois	Prévalence fuite IA/IM ≥ 1	OR*	p-value (Wald)
12 mois ou moins	(76/452) 16.8%	1.0	$<10^{-4}$
Entre 13 et 24 mois	(67/411) 16.3%	0.89 [0.61-1.30]	
Entre 25 et 60 mois	(130/502) 25.9%	1.58 [1.13-2.20]	
Entre 61 et 119 mois	(62/186) 33.3%	2.12 [1.40-3.2]	
120 mois ou plus	(66/206) 32.0%	2.07 [1.38-3.1]	

*Ajusté sur le sexe et l'âge

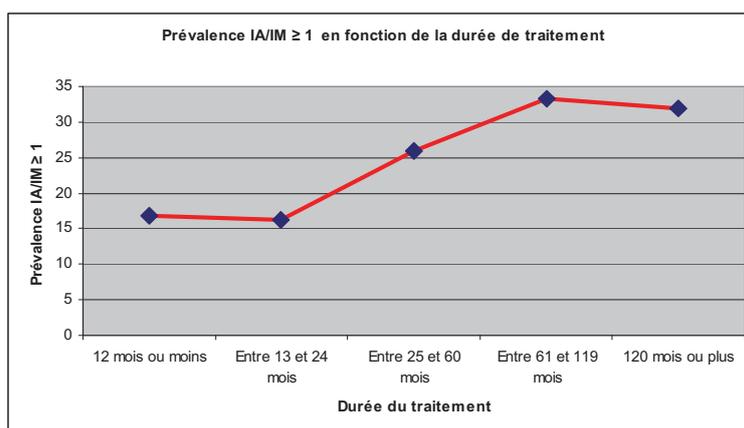


Figure 4 : Prévalence IA/IM ≥ 1 en fonction de la durée de traitement (en mois)

3.3.2.2 La posologie quotidienne

La posologie quotidienne recommandée était de 3 comprimés de 150 mg par jour.

Environ 46% (n=696) des patients ont reçu le benfluorex à la posologie recommandée ; 16% (n=225) ont reçu 1 comprimé par jour, 36.5% (n=552) ont reçu 2 comprimés par jour, et enfin 2.6% (n=40) ont pris plus de 3 comprimés par jour, avec un maximum de 9 comprimés par jour pour un patient. La prévalence des IA/IM ≥ 1 augmente avec la posologie : de 16.0% pour ceux qui prenaient 1 comprimé par jour à 35.0% pour ceux qui prenaient plus de 3 comprimés par jour (Cf. Tableau 15). Le test de tendance est significatif (p=0.038).

Tableau 15 - Posologie quotidienne et risque de fuite IA/IM ≥ 1

Posologie quotidienne	Prévalence fuite IA/IM ≥ 1	OR*	p-value (Wald)
1 comprimé par jour	(36/225) 16.0%	1.0	0.0327
2 comprimés par jour	(124/552) 22.5%	1.60 [1.05-2.44]	
3 comprimés par jour	(152/696) 21.8%	1.47 [0.97-2.22]	
Plus de 3 comprimés par jour	(14/40) 35%	2.96 [1.35-6.47]	

*Ajusté sur le sexe et l'âge

3.3.2.3 La dose cumulée

La dose cumulée est une variable calculée qui intègre les deux variables précédemment décrites, à savoir la durée de traitement et la posologie quotidienne. Elle représente le nombre total de comprimés que le patient a consommé tout au long de son traitement par le benfluorex. Pour rappel, elle a été construite en multipliant la posologie quotidienne (en nombre de comprimés) par 30 puis en multipliant le résultat obtenu par la durée du traitement en mois.

Un an de traitement à la dose recommandée (3 comprimés par jour) équivaut à 1095 comprimés de benfluorex en dose cumulée.

La prévalence IA/IM ≥ 1 augmente avec la dose cumulée : 13.4% pour les patients ayant consommé moins de 500 comprimés (soit moins de 6 mois de traitement) et plus de 30% chez ceux ayant consommé plus de 5000 comprimés (soit plus de 4.5 ans de traitement) (Cf. Tableau 16 et Figure 5).

Le test de tendance est très significatif ($p < 10^{-4}$).

Tableau 16 - Dose cumulée et risque de fuite IA/IM ≥ 1

Nombre de comprimés total (dose cumulée)	Prévalence fuite IA/IM ≥ 1	OR*	p-value (Wald)
≤ 500 comprimés	(27/201) 13.4%	1.0	0.0005
Entre 501 et 1000 comprimés	(30/188) 16.0%	1.24 [0.70-2.24]	
Entre 1001 et 2000 comprimés	(47/253) 18.6%	1.41 [0.82-2.41]	
Entre 2001 et 3000 comprimés	(55/248) 22.2%	1.74 [1.03-2.96]	
Entre 3001 et 4000 comprimés	(30/140) 21.4%	1.54 [0.85-2.81]	
Entre 4001 et 5000 comprimés	(22/79) 27.9%	2.37 [1.22-4.62]	
Plus de 5000 comprimés	(102/339) 30.1%	2.67 [1.63-4.38]	

*Ajusté sur le sexe et l'âge

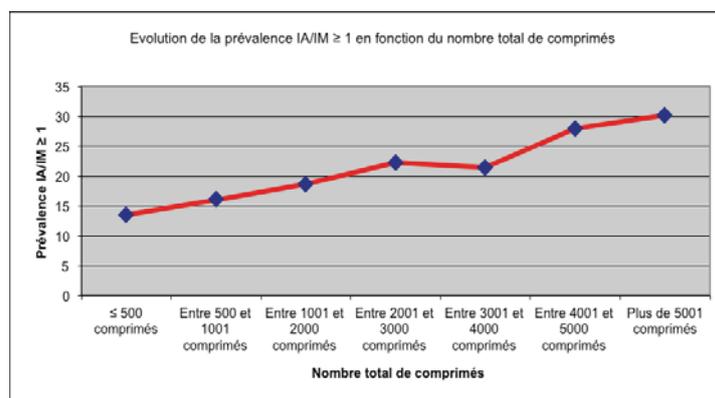


Figure 5 : Prévalence IA/IM ≥ 1 en fonction de la dose cumulée (en comprimés)

3.3.2.4 La période d'exposition

Afin d'étudier précisément la période d'exposition la plus à risque, plusieurs variables différentes ont été créées à partir de la date d'arrêt renseignée sur la fiche :

- Délai écoulé (en mois) entre l'arrêt du benfluorex et la réalisation de l'échographie (début 2011)
- Période d'exposition au benfluorex (Avant 2005 ; 2006-Novembre 2009 ; Après Novembre 2009)
- Année d'arrêt du traitement

113 patients (6.5%) ont arrêté le benfluorex depuis moins de 1 an, c'est-à-dire qu'ils ont continué à prendre du benfluorex au cours de l'année 2010.

Une majorité (57%, n=987) a arrêté le benfluorex depuis 1 à 2 ans, correspondant à la date de retrait du marché (les échographies des fiches d'inclusion ont été réalisées entre janvier et avril 2011).

La prévalence des IA/IM ≥ 1 diminue avec l'augmentation du délai entre l'arrêt du traitement par benfluorex et l'échographie : 34.5% (n=39) pour ceux qui ont arrêté le benfluorex depuis moins de 1 an versus 15.7% chez ceux ayant arrêté depuis plus de 120 mois (Cf. Tableau 17 et Figure 6) Le test de tendance est significatif (p=0.002).

Tableau 17 - Délai entre arrêt du traitement et l'échographie et risque d'IA/IM ≥ 1

Délai entre arrêt du traitement et échographie (mois)	Prévalence fuite IA/IM ≥ 1	OR*	p-value (Wald)
12 mois ou moins	(39/113) 34.5%	2.01 [1.20-3.40]	
Entre 13 et 24 mois	(234/987) 23.7%	1.16 [0.80-1.67]	
Entre 25 et 48 mois	(60/328) 18.3%	0.80 [0.51-1.26]	
Entre 49 mois et 119 mois	(48/225) 21.3%	1.0	0.002
120 mois ou plus	(14/89) 15.7%	0.62 [0.31-1.26]	

*Ajusté sur le sexe et l'âge

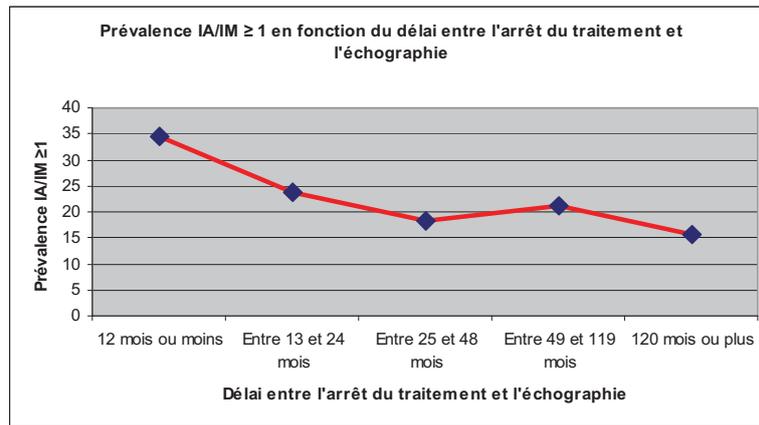


Figure 6 : Prévalence IA/IM ≥ 1 en fonction du délai entre l'arrêt du traitement et la réalisation de l'échographie

Environ 10% des patients (N=171) de notre échantillon ont continué à prendre du Médiator© après son retrait du marché en novembre 2009. Ceci s'explique probablement par le « stock » dans les pharmacies personnelles des patients qui se procuraient à l'avance le nombre de boîtes nécessaires pour plusieurs mois de traitement. De plus, ce médicament était disponible sur internet (et l'est probablement toujours). Les patients ayant été traités par du benfluorex après son retrait du marché en novembre 2009 sont significativement plus à risque de développer une atteinte valvulaire que ceux ayant arrêté avant le retrait du marché : OR=2.02 [1.28-3.20].

Les patients ayant arrêté leur traitement en 2010 ont plus de risque de développer une IA/IM ≥ 1 que ceux qui ont arrêté avant 2010 avec un OR= 2.07 [1.38-3.10].

Les résultats s'intéressant à la période d'exposition au benfluorex suggèrent que le risque de fuite valvulaire est possiblement régressif dans le temps, puisque la prévalence est d'autant plus importante que le délai entre l'arrêt du traitement et la réalisation de l'échographie est court. Cependant, et même si les résultats sont significatifs, la prudence est de mise au vu de l'effectif limité de sujets ayant consommé du benfluorex dans l'année précédente (n=113).

3.4 Analyse multivariée

La troisième étape de l'analyse statistique a consisté à la réalisation d'une régression logistique multivariée. La variable d'intérêt (ou variable dépendante) est la présence d'une fuite aortique et ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 possiblement liée au benfluorex (codée en 0 : pas de fuite, et 1 : IA/IM ≥ 1).

Toutes les variables dont les résultats sont présentés dans l'analyse univariée ont été testées dans différents modèles logistiques.

Les variables à l'origine de collinéarité (par exemple durée de traitement/posologie quotidienne et dose cumulée) n'ont pas été testées dans un même modèle.

La sélection des variables à inclure dans le modèle repose sur les résultats des analyses univariées. Une procédure pas à pas descendante a été privilégiée : à partir du modèle disposant de toutes les covariables, nous avons décidé qu'une variable sort du modèle si sa significativité est supérieure à 0.15 et rentre dans le modèle si sa significativité est inférieure à 0.10.

La stratégie de choix du modèle a été guidée selon 2 principaux axes : d'une part un modèle présentant une adéquation satisfaisante aux données et d'autre part un modèle dont les paramètres sont le plus simple possible à interpréter. Tout d'abord nous avons testé l'adéquation du modèle avec le test d'Hosmer et Lemeshow et l'aire sous la courbe ROC (pouvoir discriminant du modèle). Nous avons également essayé de retenir le modèle qui minimise au mieux le critère d'Akaike (AIC) et le critère de Schwartz (BIC). Le modèle final retenu est présenté dans le tableau 18.

Tableau 18 - Variables incluses dans le modèle multivarié final - N=1197

Fuite aortique et ou mitrale possiblement liée benfluorex de grade ≥ 1	Odds-Ratio [IC 95%]	p-value
<i>Sexe Féminin</i>	1.69 [1.21-2.37]	0.002
<i>Age</i>	1.03 [1.01-1.04]	< 10⁻⁴
<i>IMC</i> ≤ 20kg/m ² Entre 21 et 25 kg/m ² Entre 26 et 30 kg/m ² Entre 31 et 35 kg/m ² Plus de 35 kg/m ²	0.20 [0.03-1.54] 1.0 0.99 [0.67-1.46] 0.66 [0.43-1.02] 0.54 [0.33-0.87]	0.0096
<i>Antécédents Familiaux</i>	0.66 [0.47-0.93]	0.019
<i>Dose Cumulée</i> ≤ 500 comprimés Entre 501 et 1000 comprimés Entre 1001 et 2000 comprimés Entre 2001 et 3000 comprimés Entre 3001 et 4000 comprimés Entre 4001 et 5000 comprimés Plus de 5000 comprimés	1.0 1.43 [0.76-2.69] 1.34 [0.74-2.41] 1.98 [1.12-3.52] 1.69 [0.87-3.26] 2.37 [1.17-4.81] 2.53 [1.47-4.35]	0.0083
<i>Arrêt du benfluorex en 2010</i>	1.84 [1.13-3.00]	0.015

Les variables sexe, âge, IMC, antécédents familiaux, dose cumulée et arrêt du benfluorex en 2010 étaient systématiquement retrouvées dans tous les modèles testés. Ce modèle, réalisé avec 1197 observations, n'est pas celui qui minimise au mieux le critère d'Akaike (AIC=1215.659) ni le critère de Schwartz (BIC=1212.876), mais représente un bon compromis entre adéquation du modèle (significativité du test d'Hosmer et Lemeshow = 0.9110) et interprétation aisée des paramètres. L'aire sous la courbe ROC (AUC=0.7) confère un pouvoir discriminant acceptable à notre modèle.

La variable tabac, qui est un facteur de risque cardio-vasculaire, n'a pas été incluse dans le modèle car ce n'est pas un facteur de risque classique des valvulopathies. En revanche l'HTA est un facteur de risque possible (par lésion mécanique des valves) : l'HTA n'est pas associée, dans l'analyse univariée, à la présence d'une fuite valvulaire, et les différents modèles multivariés étaient comparables avec ou la variable HTA ; nous ne l'avons finalement pas intégré au modèle final.

La variable « antécédents cardio-vasculaire familiaux » est à chaque fois intégrée aux différents modèles, avec un rôle protecteur des antécédents cardio-vasculaires vis-à-vis de la présence d'une fuite valvulaire aortique et mitrale, résultat plutôt inattendu et surprenant. Les caractéristiques du traitement, notamment le nombre total de comprimés consommés (notion qui intègre à la fois la posologie quotidienne et la durée du traitement) est fortement associé à la présence d'une fuite IA/IM de grade ≥ 1 ($p=0.008$) confirmant l'hypothèse d'une atteinte dose-dépendante, déjà démontrée pour les atteintes valvulaires sous fenfluramines [16] et évoquée pour le benfluorex [17]. Le délai écoulé depuis l'arrêt du traitement est également associé significativement à la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale, les personnes les plus à risque étant celles qui ont arrêté le benfluorex il y a moins de 1 an ($p=0.015$).

4. DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail était d'identifier les facteurs associés à la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex. Bien que la méthodologie soit critiquable, les résultats obtenus méritent une attention particulière : le nombre de

fiches reçues et analysées (plus de 2500 fiches) confère une puissance statistique acceptable à l'analyse.

4.1 Les facteurs associés aux IA/IM ≥ 1

L'âge est un facteur de risque connu des fuites valvulaires puisque la prévalence des fuites valvulaires est dépendante de l'âge, et le chiffre global de prévalence des fuites valvulaires (estimé à environ 2.5%) indépendamment de l'âge est en lui-même peu informatif. La prévalence des fuites valvulaires est moins de 1% chez les 18-44 ans à plus de 15% pour les plus de 75 ans) [23].

De même le sexe est un facteur de risque de fuites valvulaires décrit chez les patients exposés à la fenfluramines et dexfenfluramine ; Dahl et *al.* rapportent que les femmes ont plus de risque de développer une fuite valvulaire ($p=0.0001$) : en régression logistique multivariée, le sexe est un facteur associé à la fuite valvulaire avec un OR=2.26 [1.74-2.92] pour la valve aortique et un OR=1.77 [1.37-2.29] pour la valve mitrale [16]. Pour rappel, dans notre étude, les femmes sont plus à risque de développer une IA/IM ≥ 1 avec un OR= 1.69 [1.21-2.37].

Les résultats de notre analyse suggèrent que les antécédents cardio-vasculaires familiaux semblent être un facteur protecteur vis-à-vis des fuites valvulaires aortiques et mitrales. Ceci peut s'expliquer, peut être, par le fait que les patients ayant des antécédent cardio-vasculaires dans leur famille, sont plus sensibilisés et ont un meilleur suivi médical, notamment cardiologique, et donc un dépistage plus rapide de ces anomalies valvulaires avec une prise en charge adaptée plus précoce.

De même il est surprenant de constater dans notre échantillon que les patients ayant un IMC élevé sont moins atteints de fuites valvulaires que les patients ayant un poids « normal ». Une hypothèse pour expliquer ce résultat serait que les patients obèses présentent généralement une échogénicité très faible, rendant l'examen échocardiographique compliqué et le diagnostic d'une fuite valvulaire légère (80% des fuites sont de grade 1) très difficile en pratique. Ce résultat illustre les limites diagnostiques du dépistage des fuites valvulaires par l'échocardiographie Doppler, notamment chez les personnes obèses.

Une des principales informations que ce travail a mis en évidence est la relation dose-effet entre la prise de benfluorex et la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale. Cette hypothèse, envisagée par de nombreux experts, souffre encore d'un manque de données dans la littérature. L'étude publiée par la CNAM a retrouvé un OR=3.6 [2.7-4.8] pour la survenue d'une hospitalisation avec traitement chirurgical d'une fuite valvulaire chez les patients exposés au benfluorex pendant plus de 3 mois à la dose recommandée par rapport aux non exposés au benfluorex, tandis que cet OR est égal à 2.1 [1.3-3.5] chez les patients traités pendant moins de 3 mois à la dose recommandée [17].

Cet effet-dose a aussi été décrit chez les patients exposés à la fenfluramine avec un OR=1.32 [1.24-1.40] pour une augmentation du traitement de 3 mois pour la fuite aortique et un OR=1.09 [1.03-1.15] pour une augmentation de traitement de 1 mois pour la fuite mitrale ; la durée du traitement est significativement associée au développement d'une fuite, quelque soit la valve (aortique, mitrale ou tricuspide) [16].

Les données que nous retrouvons dans notre échantillon sont donc en cohérence avec les données retrouvées dans la littérature. De plus, les 2 études de référence (celle de Dahl et celle de l'assurance maladie) portent sur des effectifs très importants avec une cohorte de 5743 patients pour Dahl et plus de 1 million dont 43 044 patients exposés au benfluorex pour l'Assurance Maladie [16,17]. Ces référentiels sont donc suffisamment solides.

Notre étude apporte un élément supplémentaire par rapport à l'étude de la CNAM. Le délai écoulé entre l'arrêt du benfluorex et la réalisation de l'échographie de dépistage a été étudié dans notre série avec des résultats intéressants : en effet, chez une personne ayant arrêté le traitement, il apparaît que la période la plus à risque de présenter une atteinte valvulaire est l'année suivant l'arrêt du traitement. Ces premières données suggèrent que le risque d'atteinte valvulaire aortique et/ou mitrale possiblement liée au benfluorex est potentiellement diminué avec le temps. Il est toutefois légitime de suspecter que les cardiologues puissent attribuer plus volontiers une fuite valvulaire au benfluorex chez un patient ayant arrêté le benfluorex il y a peu de temps plutôt que chez un patient ayant arrêté le benfluorex il y a plusieurs années. L'évolution des fuites associées aux dérivés fenfluraminiques est

assez mal connue dans la littérature. L'ensemble des données montre que le risque de développer une complication valvulaire apparaît principalement dans les 2 premières années d'utilisation, puis persiste l'année qui suit l'arrêt de benfluorex, et devient très faible au-delà [10,11].

L'étude de Dahl et *al.*, avec une durée moyenne de suivi de 30.3 mois rapporte que les fuites aortiques se sont aggravées dans 15.2% des cas, sont restées stables dans 63.1% et se sont améliorées dans 21.7% ; les valeurs correspondantes pour les fuites mitrales sont respectivement 24.8%, 47.4% et 27.9% [16].

L'étude de suivi prospectif des fuites valvulaires, chez les patients exposés au benfluorex, qui devrait débiter dans les semaines à venir a pour objectif principal de mieux caractériser le potentiel évolutif de ces fuites, avec un suivi des patients pendant 3 ans.

4.2 Une analyse des fiches incomplète

Tout d'abord, toutes les fiches complétées par les cardiologues arrivées à l'AFSSAPS n'ont pu être saisies et analysées pour des raisons de calendrier. Notre analyse n'est donc pas exhaustive. Environ 450 fiches sont en attente de saisie actuellement.

Cependant, au vu de l'allure de la courbe relative au nombre de fiches quotidiennement reçues, il semble raisonnable de faire l'hypothèse que notre échantillon est suffisamment représentatif de l'ensemble des fiches adressées par les cardiologues.

L'effectif analysé (N=2576 fiches), malgré des données manquantes pour certaines variables, semble présenter une puissance statistique intéressante, même si le nombre théorique maximal de fiches que nous aurions dû recevoir est bien plus important mais très difficile à estimer. D'après les données de la CNAM (SNIIRAM et Echantillon Généralisé des Bénéficiaires), l'Afssaps avait estimé environ 600 000 consultations cardiologiques de patients ayant été exposés au benfluorex depuis 2006.

4.3 Des données pour la plupart déclaratives

Le mode de recueil des données repose d'une part sur le volontariat des médecins, et d'autre part sur le déclaratif du médecin et du patient.

Il est légitime de s'interroger sur la représentativité de l'échantillon de médecins ayant répondu à notre courrier puisque seuls les volontaires sont intégrés dans l'enquête, ce qui entraîne un probable biais de

sélection des médecins et par conséquent de leurs patients. De plus, les fiches reçues sont adressées le plus souvent par des médecins libéraux et sont donc non représentatives de l'ensemble des cardiologues français.

La majorité des informations recueillies dans le questionnaire (*Cf.* annexe 2) repose sur l'interrogatoire du patient par le cardiologue : ce sont donc des données déclaratives dont la fiabilité est discutable. Dans de nombreuses situations, certaines informations étaient soit manquantes parce que le patient ne s'en souvenait pas, soit approximatives car le traitement était trop ancien et/ou les ordonnances non disponibles. Tandis que dans certains cas il était signalé que la personne ne comprenait pas le français. En dehors des cas idéaux où il s'agissait d'une consultation d'un patient régulièrement suivi depuis de nombreuses années chez son cardiologue traitant, la qualité des données recueillies est critiquable. Par ailleurs, il n'y a pas eu vérification des données sources transmises par les cardiologues. De ce fait il est important de « tester » la validité de nos données avec ce qui est retrouvé dans la littérature.

Les caractéristiques démographiques de notre population d'étude sont assez proches de celles de Dahl *et al.* (fenfluramine/dexfenfluramine) et de celles de la CNAM (benfluorex). L'étude faite par Weil *et al.* sur une cohorte de 43044 patients diabétiques exposés au benfluorex identifiés dans la base de l'Assurance Maladie retrouvait un âge moyen de la population exposée au benfluorex égal à 57.3 ans [17].

En 2006, sur les 303 000 personnes exposées au benfluorex identifiées par la CNAM, le sexe-ratio était de 2.7 femmes pour un homme [18]. Cependant cette prédominance féminine est moins marquée que dans l'étude de Dahl *et al.* qui s'intéressait aux personnes exposées à la fenfluramine et dexfenfluramine, avec un sexe ratio femmes/hommes à 5.3 [16].

A titre d'exemple, les données concernant la dépression sont en cohérence avec celle de la littérature. En effet, le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les études, de 10 à 25 % pour les femmes (20% de dépression dans notre série) et de 5 à 12 % pour les hommes (10% dans notre série). Dans l'enquête Anadep de l'INPES, la prévalence d'un état dépressif majeur au

cours d'une vie entière est 17.8% (18.6% de dépression dans notre série) [24]. Ceci ne fait pas bien sûr preuve de « contrôle qualité », mais suggère néanmoins que les données recueillies sont plutôt fiables et cohérentes. Toutefois, ce point peut être critiquable, car il peut être raisonnable de penser que les personnes traitées par le benfluorex, principalement des femmes en surpoids qui veulent maigrir, seraient plus à risque de dépression.

Même si ces données sont le plus souvent déclaratives, elles présentent une certaine robustesse puisque seules les données des cardiologues volontaires, qui ont accepté de rentrer dans cette démarche d'examen, ont été exploitées. Ces médecins étaient donc motivés et impliqués dans l'étude, et les données renseignées sont le résultat d'un travail rigoureux d'investigation mené auprès du patient.

4.4 La prévalence des fuites probablement surestimée

Il nous semble clair que ce type d'enquête n'est pas adapté pour évaluer la prévalence des fuites valvulaires aortique et mitrales chez les patients exposés au benfluorex, et ce n'est d'ailleurs pas l'objectif de ce travail.

Tous les chiffres de prévalence présentés dans cette étude sont très probablement surestimés et cela est confirmé par les données retrouvées dans la littérature à propos des fuites valvulaires aortiques et mitrales chez les patients exposés à la fenfluramine.

Il n'existe que peu (voire pas du tout) de données de référence concernant la prévalence des fuites valvulaires chez les patients exposés au benfluorex. Dans la série de 195 patients exposés au benfluorex qui a été étudiée par le Professeur Tribouilloy¹, la prévalence des fuites aortiques et/ou mitrales de grade supérieur ou égal à 1 toutes causes est estimée à 29.5% (soit exactement la valeur de notre série), avec cependant seulement 7.7% de fuites possiblement liées au benfluorex (données non publiées). Cette différence s'explique probablement par une disparité dans la reconnaissance de la fuite possiblement attribuable au benfluorex en fonction de l'expérience du cardiologue.

¹ Cardiologue PU-PH au CHU d'Amiens, Président du Conseil Scientifique et centre de référence de la prochaine étude de suivi des patients exposés au benfluorex.

L'épidémiologie des fuites valvulaires est assez mal connue. Dans une étude population américaine en 2006, la prévalence des fuites valvulaires supérieure ou égale à 1 est estimée à 2.5% dans la population générale. Cette prévalence est très nettement dépendante de l'âge : 0.7% chez les 18-44 ans et 13.3% chez les plus de 75 ans. Les fuites mitrales sont plus fréquentes que les fuites aortiques [23].

Il n'y a également que peu de données concernant la prévalence des fuites valvulaires chez les patients exposés à la fenfluramine ou dexfenfluramine. La plus importante étude, réalisée par Dahl *et al.* en 2008 a inclus 5743 patients exposés à la fenfluramine ou dexfenfluramine [16]. La prévalence des fuites aortiques et/ou mitrales de grade supérieur ou égal à 1 est de 18.4%. Il est important de préciser que certaines des échographies étaient réalisées à l'aveugle concernant la prise du traitement anorexigène. Il n'est pas précisé dans l'article si des étiologies autres que la fenfluramine ont pu être identifiées pour certaines fuites diagnostiquées. En tout état de cause, ce chiffre est à rapprocher des 29.5% de fuites toutes causes observées (ou des 21.2% de fuites possiblement liées au benfluorex) dans notre échantillon.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette surestimation.

L'échographie, qui est un examen opérateur-dépendant, n'a pas été réalisée à l'aveugle, c'est-à-dire que les cardiologues sont informés que les patients chez lesquels ils réalisent l'échocardiographie étaient tous exposés au benfluorex : leur diagnostic est donc orienté, ce qui peut aboutir à une sur-déclaration de fuite. Cette sur-déclaration est exacerbée par l'environnement médiatique de cette « affaire médiateur » qui a accompagné la réalisation des échocardiographies depuis janvier 2011. Il s'agit là d'un biais que l'on pourrait appeler « biais de notoriété » : il est imaginable que les conditions de diagnostic sont différentes de celles de la pratique courante puisqu'il a été demandé aux cardiologues de rechercher spécifiquement une fuite valvulaire chez les patients exposés au benfluorex. Ainsi leur examen échographique est orienté dans ce but. De plus, nous avons constaté une très grande disparité dans la cotation des fuites valvulaires selon les médecins. Cela découle de la nature même de l'examen échocardiographique qui est opérateur dépendant. L'étude de suivi prospective prochainement mise en place s'affranchira de ce biais de mesure en réalisant une relecture centralisée en aveugle (par des échocardiographistes expérimentés) des premières échographies.

Même s'il a été demandé aux médecins de renvoyer toutes les fiches de patients exposés au benfluorex qu'ils aient une fuite ou non, nous avons constaté une très grande disparité dans le renvoi de ces fiches avec des conséquences directes sur l'estimation de la prévalence des fuites. Tout d'abord un tiers des médecins n'a adressé qu'une seule fiche : même s'il est théoriquement possible (mais peu probable) de n'avoir examiné qu'un seul patient exposé au benfluorex, il est intéressant de constater que le seul patient examiné présentait de manière générale une valvulopathie possiblement liée au benfluorex. Cette tendance, à ne déclarer que les cas de fuite, a été confirmée par le courrier d'un cardiologue qui accompagnait ses fiches et qui précisait : « *Conformément aux courriers que vous nous avez transmis, je vous adresse les fiches de suivi prospectifs benfluorex pour 3 patients dont les atteintes valvulaires peuvent être potentiellement dues au benfluorex* ».

Aussi, près d'un tiers des fiches analysées ont été reçues avant que la lettre AFSSAPS/DGS du 18 février (demandant aux cardiologues de renvoyer leurs fiches complétées) ne soit adressée aux cardiologues. Parmi les fiches renvoyées spontanément, la prévalence des IA/IM \geq 1 est de 28.8% contre 21.1% pour les fiches renvoyées après le courrier officiel. Cette différence significative de prévalence (p=0.001) illustre que les cardiologues ont tendance à déclarer plus volontiers les cas d'atteintes valvulaires possiblement liées au benfluorex, ce qui aboutit donc à une surestimation de la prévalence.

Afin de confirmer ce phénomène, nous avons analysé sur les premières fiches reçues (soit avant le courrier officiel) la prévalence des IA/IM \geq 1 en fonction du nombre de fiches renvoyées par cardiologue : la prévalence des fuites aortiques et ou mitrales (grade \geq 1) est de 65% chez les patients des cardiologues ayant renvoyé 3 fiches ou moins, versus 28% chez les patients des cardiologues ayant renvoyé plus de 3 fiches (p<10⁻⁴). Une analyse complète des données uniquement chez les gros notificateurs (plus de 20 fiches renvoyées par exemple) était initialement prévue mais non réalisée faute de temps.

Ces différentes analyses confirment que les chiffres de prévalence présentés dans ce mémoire sont à interpréter avec une extrême prudence.

4.5 Un biais de sélection des patients important

Enfin, il est important de préciser que notre échantillon n'est pas totalement représentatif de tous les patients ayant été exposés au benfluorex en France. En effet, les patients pour lesquels le diagnostic de valvulopathies sous benfluorex a été fait antérieurement à notre étude n'ont très probablement pas reconsulté un cardiologue. De plus, ces cas de valvulopathies antérieurement diagnostiqués sont le plus souvent les cas symptomatiques, c'est-à-dire les plus graves (grade 3 et 4), qui ont eu une prise en charge médicale voire chirurgicale adaptée (remplacement des valves cardiaques). Ce biais de sélection explique probablement la très faible prévalence des fuites sévères dans notre échantillon.

De plus, seuls les patients ayant été traités par benfluorex après 2006 ont pu être identifiés, et seuls ces patients ont reçu une lettre officielle leur demandant d'aller consulter leur médecin traitant. Ceci peut donc affecter la représentativité de notre échantillon, les patients anciennement traités étant peu représentés dans notre étude.

5. CONCLUSION

Ce travail a permis d'identifier certains facteurs associés à la présence d'une fuite valvulaire aortique et ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex. Ces facteurs sont globalement les mêmes que ceux identifiés chez les patients traités par la fenfluramine ou la dexfenfluramine, deux molécules très proches du benfluorex. Cette analyse confirme une atteinte préférentiellement féminine, avec notamment une relation dose-effet entre le traitement par benfluorex et la présence d'une fuite valvulaire aortique et/ou mitrale, et une possible diminution du risque de fuite valvulaire avec le temps après l'arrêt du traitement par benfluorex.

Notre étude souffre de limites méthodologiques. Cependant il est possible de recueillir des informations pertinentes et relativement robustes qui présentent un intérêt scientifique certain en tant que complément logique et pertinent des autres études épidémiologiques conventionnelles actuellement menées. Dans le contexte actuel, ce travail doit être considéré comme un outil d'aide à la

prise en charge des patients exposés ayant pour objectif d'identifier certains facteurs de risque et aussi de définir la population la plus vulnérable.

Ceci est d'autant plus important que ce type de recueil de l'information est l'essence même du système de pharmacovigilance français qui repose sur la notification spontanée par les praticiens des effets indésirables possiblement attribuables à un médicament aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ces « séries de cas », enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, peuvent être analysées mais il est très rare en pratique de disposer d'un effectif de patients exposés aussi important que celui de notre étude.

C'est la « vraie vie » de la pharmacovigilance...

Annexe 1 : Références bibliographiques

- [1] Morelle A, Bensadon AC, Marie E. **Enquête sur le Médiator®**. Inspection générale des affaires sociales. Janvier 2011. http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/cgibin/brp/telestats.cgi?brp_ref=114000028&brp_file=0000.pdf
- [2] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV: **Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine**. N Engl J Med 1997, 337:581-588.
- [3] Bowen R, Glicklich A, Khan M, Rasmussen S, Wadden T, Bilstad J, Graham D, Green L, Lumpkin M, O'Neill R, Sobel S, Hubbard VS, Yanovski S, Sopko G: **Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services Interim Public Health Recommendations**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997, 46:1061-1066.
- [4] Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. **A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation**. N Engl J Med. 1998 Sep 10;339(11):719-24. PubMed PMID: 9731087.
- [5] Weissman NJ: **Appetite suppressants and valvular heart disease**. Am J Med Sci 2001, 321:285-291.
- [6] Loke YK, Derry S, Pritchard-Copley A: **Appetite suppressants and valvular heart disease – a systematic review**. BMC Clin Pharmacol 2002, 2:6.
- [7] Seghatol FF, Rigolin VH: **Appetite suppressants and valvular heart disease**. Curr Opin Cardiol 2002, 17:486-492.
- [8] Hopkins PN, Polukoff GI: **Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine**. BMC Cardiovasc Disord 2003, 3:5.
- [9] Hensrud DD, Connolly HM, Grogan M, Miller FA, Bailey KR, Jensen MD: **Echocardiographic improvement over time after cessation of use of fenfluramine and phentermine**. Mayo Clin Proc 1999, 74:1191-1197.
- [10] Gardin JM, Weissman NJ, Leung C, Panza JA, Fernicola D, Davis KD, Constantine GD, Reid CL: **Clinical and echocardiographic follow-up of patients previously treated with dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine**. JAMA 2001, 286:2011-2014.
- [11] Weissman NJ, Panza JA, Tighe JF, Gwynne JT: **Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. Ann Intern Med 2001, 134:267-273.
- [12] Mast ST, Jollis JG, Ryan T, Anstrom KJ, Crary JL: **The progression of fenfluramine-associated valvular heart disease assessed by echocardiography**. Ann Intern Med 2001, 134:261-266.
- [13] Dahl CF, Allen MR: **Regression and progression of valvulopathy associated with fenfluramine and phentermine**. Ann Intern Med 2002, 136:489.
- [14] Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. **Valvular heart disease associated with benfluorex**. Rev Esp Cardiol. 2003 Feb;56(2):215-6. Spanish.
- [15] Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G, Gueffet JP, Maréchaux S, Eicher JC, Blanchard-Lemoine B, Rousseau J, Hénon P, Jobic Y, Etienne Y. **Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry**. Eur J Echocardiogr. 2011 Apr;12(4):265-71. Epub 2010 Dec 30. PubMed PMID: 21193484.
- [16] Dahl CF, Allen MR, Urie PM, Hopkins PN. **Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals**. BMC Med. 2008 Nov 6;6:34. PubMed PMID: 18990200; PubMed Central PMCID: PMC2585088.
- [17] Weill A, Païta M, 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**. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Dec;19(12):1256-62. doi: 10.1002/pds.2044. Epub 2010 Oct 13. PubMed PMID: 20945504.
- [18] 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. [http://www.AFSSAPS.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Le-Mediator-R-chlorhydrate-de-benfluorex-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://www.AFSSAPS.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Le-Mediator-R-chlorhydrate-de-benfluorex-Point-d-information/(language)/fre-FR)
- [19] AFSSAPS. **Questions/réponses : Le Médiator. Juin 2011** <http://www.afssaps.fr/index.php/content/download/29783/392524/version/6/file/QR-Mediator2.pdf>
- [20] P. Lancellotti, C Tribouilloy, A. Hagendorff, L. Moura, BA. Popescu, E. Agricola et al. **European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease)**. Eur J Echocardiography 2010 ; 11 (223-244)
- [21] P. Lancellotti, L. Moura, LA.Pierard, E. Agricola, BA. Popescu, C. Tribouilloy et al. **European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2 : mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)**. Eur J Echocardiography 2010 ; 11 (307-332)
- [22] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. **Les hypertensionns pulmonaires**. Coeur et Médecine Interne. Cohen A & Belmatoug N, Eds. ESTEM 2002 : 1275-309.
- [23] V Nkomo, J Gardin, T Skelton, J Gottdiener, C Scott, M Enriquez-Sarano. **Burden of valvular heart diseases: a population-based study**. Lancet 2006; 368: 1005–11.
- [24] Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert Ph. (sous la dir.) **La dépression en France**. Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2009 : 208 p.

Annexe 2 : Les fiches cliniques et échocardiographiques

Nom du Cardiologue : _____ Date de la consultation:
 Nom du Patient: _____ Centre : _____

ETUDE DE SUIVI PROSPECTIF BENFLUOREX : fiche d'inclusion (à compléter pour tous les patients traités par benfluorex)

Est-ce que vous avez reçu le courrier d'information de l'Afssaps ? oui non

Est-ce que le patient a reçu le courrier d'information de l'Afssaps ? oui non

Caractéristiques du patient:

Date de Naissance : Sexe : M F Poids : kg Taille : m BMI :kg/m²

Antécédents médicaux et facteurs de risque du patient :

	oui	non		oui	non		oui	non
Diabète -> Si diabète, ancienneté du diabète :			Hypertriglycéridémie			Insuffisance coronarienne		
			Tabac			Insuffisance cardiaque		
Hypercholestérolémie			Hypertension artérielle			Rhumatisme articulaire aigu		
Maladie de Parkinson			Dépression			Cardiopathie connue : -> Si cardiopathie connue, préciser le type :		
Antécédents cardio vasculaires familiaux			Autres antécédents d'intérêts:					

Chirurgie cardiaque: oui non si oui -> date :

RVM RVA Plastie mitrale Plastie tricuspide Annuloplastie

Examen anatomopathologique des valves réalisé ce jour: oui non

Examen clinique :

Signe fonctionnel d'IVG, IVD : oui non Classe actuelle dyspnée NYHA :

Signe physique d'IVG, IVD : oui non

Pression artérielle :

Fréquence cardiaque :

Auscultation cardiaque (si réalisable) :

	OUI	NON	Intensité (1 à 6/6)	Depuis combien d'années (si diag au jourd'hui)
Souffle systolique d'IM				
Souffle diastolique d'IA				
Souffle systolique d'IT				

Traitement antérieur du patient:

- Benfluorex (Mediator®, Benfluorex Mylan®, Benfluorex Qualimed®) : Dose quotidiennemg

Indication : Diabète Hypertriglycéridémie Surpoids Inconnue

Durée du traitement :mois Date arrêt du traitement :

- Autres traitements potentiellement inducteurs de valvulopathie/HTAP

	Nom	Durée exposition (mois)	Date d'arrêt du traitement	Posologie
Anorexigène/amphétamine : Pondéral®, Isoméride®, Tenuate Doopan®, Dinintel®, Fenproporex®, Incital®, Prefamone®, Moderatan®, Panorex® ..				
Alcaloïdes de l'ergot : Ergotamine (Synergène®); Dihydroergotamine (Diergospray®, Ikaran®, Seglor®, Tamik®); Dihydroergocryptine (Vasobral®); Bromocriptine (Bromo-Kin®, Parlodel®); Pergolide (Célanco®); Cabergoline (Dostinex®); Lisuride (Dopergine®, Arolac®)				
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : Citalopram (Seropram®); Escitalopram (Seroplex®), Fluoxétine (Prozac®), Fluvoxamine (Floxyfral®), Paroxétine (Derostat®, Divarius®); Sertraline (Zoloft®)				
Autres traitements antérieurs d'intérêts :				

Traitement actuel du patient:

	OUI	NON		OUI	NON		OUI	NON		OUI	NON
Inuline			Statine			Bêta-bloqueur			Clopidogrel		
Sulfamide hypo			Fibrate			Ca bloqueur			Anti HTA centraux		
Biguanide			Allopurinol			Sartan			Digoxine		
Glitazone			Maxepa			Diurétique			Autres traitements d'intérêts :		
Autres antidiabétiques -> Si oui préciser le nom			Omacor			Aldactone					
			IEC			Aspirine					

Nom du Cardiologue :
Nom du Patient :

Date de l'échographie-Doppler:
Centre :

ETUDE DE SUIVI PROSPECTIF BENFLUOREX
Fiche d'échocardiographie d'inclusion

Valve Aortique :

Epaisseur : Normale Anormale (> 3mm)
Calcification : Oui Non
Régurgitation : 0 Triviale 1 2 3 4
Si régurgitation \geq grade 2 : SOR : cm² PHT : ms
Vitesse télédiastolique de l'isthme:cm/s
Diamètre du jet vena contracta:mm

Sténose : Oui Non

Valve Mitrale :

Epaisseur : Normale Anormale (> 3mm)
Calcification : Oui Non
Régurgitation : 0 Triviale 1 2 3 4
Si régurgitation \geq grade 2 : SOR :cm² ITV mitrale/ITV aortique :
Diamètre du jet vena contractamm

Sténose : Oui Non

Valve Tricuspidale :

Epaisseur : Normale Anormale (> 3mm)
Calcification : Oui Non
Régurgitation : 0 Triviale 1 2 3 4
Si régurgitation \geq grade 2 : SOR :cm²
Diamètre du jet vena contracta mm

Sténose : Oui Non

Valve Pulmonaire :

Epaisseur : Normale Anormale (> 3mm)
Calcification : Oui Non
Régurgitation : 0 Triviale 1 2 3 4
Sténose : Oui Non

Autres données :

Fraction d'éjection VG : > 60% 45-60% <45%
Diamètre télédiastolique VG :mm Diamètre télésystolique VG :mm
Pression artérielle pulmonaire :
- Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide :m/s
- Temps d'accélération pulmonaire :ms
- estimation du niveau de PAPs :mmHg

Conclusion :

- Absence d'atteinte valvulaire (ne pas enregistrer les boucles)
- Anomalie valvulaire caractéristique d'une autre étiologie (ne pas enregistrer les boucles)
- Anomalie valvulaire possiblement liée au benfluorex ou doute (enregistrer et conserver les boucles)
- Suspicion d'une HTAP (vitesse maximale de fuite tricuspide >2.8 m/s) → Merci d'adresser le patient au centre national de référence de l'HTAP ou au centre régional de compétence de l'HTAP et de signaler le cas au Pr Simonneau & Pr Humbert, Centre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Hôpital Antoine Béclère, 157 rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart). Les centres et les correspondants sont décrits sur le lien <http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp>.
- Echocardiographie demandée pour avis complémentaire ou enregistrement des boucles au Dr Ville :

Annexe 3 : Lettre AFSSAPS/DGS du 28 février 2011



Secrétariat d'Etat à la santé
Direction générale de la santé



Le Directeur Général

Paris, le 28 février 2011

Madame, Monsieur,

Vous avez été informé, par notre précédent courrier, du 24 décembre 2010, de la mise en place du suivi des patients exposés au benfluorex, et adressés par leur médecin traitant en consultation spécialisée, pour la réalisation d'une échocardiographie Doppler.

Dans l'attente de la transmission du protocole d'étude, définissant les objectifs et les conditions pratiques de mise en place de ce suivi, il vous avait été demandé de remplir systématiquement une fiche d'inclusion et une fiche d'échocardiographie, pour tous vos patients traités par benfluorex et de conserver les enregistrements échocardiographiques de toutes les atteintes valvulaires à type de fuites possiblement liées au benfluorex (quel que soit le grade). Il vous avait été demandé, de plus, de prévoir d'emblée une échocardiographie de contrôle à 1 an, pour tous les patients exposés au benfluorex présentant une fuite valvulaire, ainsi que chez les patients ne présentant pas de fuite valvulaire, mais dont le traitement par benfluorex avait été interrompu, il y a moins de 2 ans.

Aujourd'hui, suite à l'évaluation de l'ensemble des données disponibles, notamment celles issues de la notification spontanée, des premiers retours d'expériences des cardiologues, et en accord avec le Comité de suivi des personnes exposées au benfluorex, nous souhaitons porter à votre attention les informations suivantes :

1/ En raison de la mise en place prochaine d'une étude de cohorte longitudinale prospective, auprès de centres investigateurs sélectionnés, visant à évaluer le potentiel évolutif des fuites valvulaires chez les patients exposés au benfluorex, **il n'y a plus lieu de continuer à compléter la fiche d'inclusion et la fiche d'échocardiographie pour l'ensemble des patients traités par benfluorex**. Une lettre de demande de participation sera envoyée prochainement aux centres pressentis pour prendre part à cette étude.

Cependant, nous vous demandons d'adresser à l'AFSSAPS, au Service de l'évaluation, de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament - 143/147, bd Anatole France, 93285 Saint Denis cedex, les fiches déjà complétées et consignées dans le dossier médical du patient, en s'assurant auparavant de leur anonymisation. En effet leur exploitation pourra aider à mieux caractériser le risque de fuite valvulaire, en fonction de la durée d'exposition.

2/ Nous vous rappelons que vous devez déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'AFSSAPS www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal), toute fuite valvulaire de grade supérieur ou égal à 1, susceptible d'être liée à la prise de benfluorex, à l'exception de celles, liées à une autre étiologie.

1/3

3/ C'est au médecin cardiologue de confirmer et de caractériser, par un examen échocardiographique Doppler systématique, la présence d'une fuite aortique et/ou mitrale minime à sévère (\geq grade 1), chez un patient exposé au benfluorex (cf. images échographiques, en annexe 1) et de définir les modalités de la surveillance du patient :

- En cas de fuite de grade 1 et 2, une échocardiographie de suivi est recommandée systématiquement à 1 an, puis le suivi sera fonction de l'évolutivité de la fuite.
- En cas de fuite de grade 3 et 4 asymptomatiques, une échocardiographie de suivi est recommandée tous les 6 mois.

4/ Il n'y a pas lieu de faire une échocardiographie de contrôle systématique à 1 an, si l'échocardiographie initiale réalisée après l'arrêt définitif du benfluorex est normale, quel que soit le délai de réalisation de l'échographie, après l'arrêt du benfluorex.

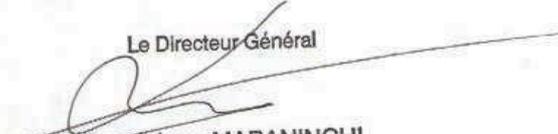
Ces modalités de suivi par échocardiographie seront reprises dans une fiche de bon usage, que la Haute Autorité de Santé mettra en ligne, sur son site, début mars.

5/ En cas de valvulopathie sévère conduisant à une intervention chirurgicale, il est important de documenter l'aspect macroscopique et histologique des valves.

6/ Dans le cas où vous suspecteriez une hypertension artérielle pulmonaire, devant une vitesse maximale de fuite tricuspidiennne $>2,8$ m/s, vous êtes invités à adresser le patient au centre de compétence de l'HTAP régional, et à signaler le cas au centre national de référence de l'HTAP sévère (<http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp>).

La Société Française de Cardiologie, le Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux, le Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux et le Collège National des Cardiologues Français s'associent à ce message, et le relaieront sur leur site internet respectif.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de notre considération distinguée.

Le Directeur Général

Dominique MARANINCHI

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN