

RAPPORT D'EXPERTISE (version n°5)

Enquête de pharmacovigilance relative aux atteintes pleurales rapportées sous benfluorex

MEDIATOR®, BENFLUOREX Mylan®, BENFLUOREX Qualimed®

BENFLUOREX

LABORATOIRES SERVIER, MYLAN, QUALIMED

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 17/11/2015

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	22/05/2015
CRPV rapporteur	PARIS-HEGP
CRPV Relecteur	LYON
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	SERVIER, MYLAN, QUALIMED
Date(s) de la dernière présentation en CTPV	

TABLE DES MATIERES

I/ Introduction	page 4
II/ Généralités sur MEDIATOR® (benfluorex)	page 4
III/ Historique/Contexte/Objectifs	page 5
IV/ Méthodes	page 5
V/ Résultats	page 7
Figure n°1 : Synthèse des 136 cas analysés.....	page 7
V. 1/ Fibroses pleurales	page 7
V. 2/ Epanchements pleuraux	page 9
V.3/ Epanchements pleuro-péricardiques	page 10
V. 4/ Péricardites	page 11
V. 5/ Fibroses rétropéritonéales	page 12
V. 6/ Fibroses pulmonaires	page 13
V.7. Chiffres de vente, Données d'exposition en France	page 14
VI/ Discussion des résultats	page 14
VI. 1/ Taux de notification	page 15
VI. 2/ Les atteintes pleurales induites par un médicament	page 15
VI. 3/ Physiopathogénie	page 17
VII/ Conclusions et propositions du CRPV	page 18
Annexes	page 20
Annexe n°1 Goletto T et aL. Benfluorex et maladies pleurales. N° 650. Abstract du 19 ^{ème} congrès de pneumologie de langue française – Lille 2015.....	page 20
Annexe n°2 Données issues de la base Pneumotox®.....	page 22
Annexe n°3 Diagnostics différentiels des épanchements pleuraux.....	page 23
Annexe n°4 Causes des péricardites aiguës.....	page 24
Annexe n°5 Causes des fibroses rétropéritonéales.....	page 25
Annexe n°6 Exemple d'un dossier de pharmacovigilance/ Laboratoire...	page 26
Annexe n°7 Exemple d'un dossier de pharmacovigilance/CRPV...	page 27
Annexe n°8 Références bibliographiques.....	page 28

RESUME

Introduction : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a diligenté le 22 mai 2015 une enquête de pharmacovigilance relative aux atteintes pleurales rapportées sous benfluorex et l'a confiée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris-HEGP, la relecture étant assurée par le CRPV de Lyon. L'objectif de cette mise en enquête est d'évaluer une possible relation entre fibrose pleurale et benfluorex, décrire les cas d'atteinte pleurale, mais aussi, par analogie aux fibroses décrites avec les dérivés de l'ergot de seigle, les cas de fibrose rétropéritonéale ou pulmonaire, ainsi que les cas de péricardite rapportés au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires avec le benfluorex.

Méthodes : Les cas graves et non graves recueillis de la date de commercialisation au 31/03/2015 par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed/Mylan) saisis avec un des termes préférentiels suivants du dictionnaire MedDRA : épanchement pleural, pleurésie, fibrose pleurale, pleurectomie, pleuropéricardite, péricardite, fibrose rétropéritonéale, fibrose pulmonaire ont été analysés.

Principaux résultats et discussion : Cette enquête recense 11 cas de fibrose pleurale dont 9 sont survenues au cours du traitement par benfluorex et qui sont parfois associées à d'autres effets indésirables décrits avec benfluorex : 6 cas de valvulopathie et 2 cas d'HTAP. Dans 6 cas, le bilan étiologique est considéré comme négatif. L'histologie lorsqu'elle est disponible retrouve une inflammation non spécifique ou une pachypleurite. Dans deux cas, l'évolution est évocatrice du rôle du médicament avec amélioration fonctionnelle ou disparition des plaques pleurales après l'arrêt du benfluorex. L'analyse des cas d'épanchement pleural n'est pas contributive avec deux cas peu documentés notamment quant au bilan étiologique. Par analogie aux dérivés de l'ergot de seigle, l'extension de l'analyse aux péricardites, fibrose rétropéritonéale et fibrose pulmonaire retrouve des cas isolés notifiés avec le benfluorex : une péricardite chronique sans autre étiologie, trois cas de fibrose rétropéritonéale et un cas de fibrose pulmonaire "idiopathique" qui avait été considéré comme la cause d'une HTAP mais que cette relecture fait apparaître comme une fibrose pulmonaire sans autre étiologie que l'exposition au benfluorex.

Conclusions et propositions : en faveur d'une participation possible du traitement par benfluorex dans la survenue d'une atteinte pleurale à type d'épaississement pleural, on retiendra :

- d'autres cas que le cluster de cinq cas de fibrose pleurale présentés au congrès de pneumologie de Lille de janvier 2015, avec bilan étiologique négatif et/ou amélioration à l'arrêt du benfluorex, ces cas ayant été notifiés spontanément au système national de pharmacovigilance. Un effet centre ne peut donc être retenu.
- une similitude des effets indésirables rapportés avec le benfluorex et les dérivés de l'ergot de seigle et/ou les antiparkinsoniens impliqués dans des valvulopathies, mais également dans des atteintes pleurales. De plus, des cas isolés de fibrose rétropéritonéale et de péricardite impliquant le benfluorex ont été notifiés spontanément au système de pharmacovigilance.
- une plausibilité biologique avec le TGF- β_1 qui jouerait un rôle pivot dans le développement de la fibrose pleurale. Ce médiateur est également impliqué dans la fibrose endocardique observée dans les valvulopathies via les récepteurs de la sérotonine. Deux études confirmer la présence au niveau pulmonaire des récepteurs à la sérotonine : 5HT_{2A} (cellules mésothéliales chez la souris et tissu pulmonaire chez l'homme) et 2_B (tissu pulmonaire chez l'homme).

L'analyse des épanchements pleuraux et/ou péricardiques est non contributive. Ces cas correspondent en effet à un des symptômes codés dans des dossiers de pharmacovigilance de valvulopathie ou d'hypertension pulmonaire sous benfluorex. Pour les cas transmis par les laboratoires, on note une multiplicité des symptômes codés par rapport au diagnostic principal qui complique l'évaluation des cas.

Le benfluorex étant retiré du marché depuis novembre 2009, une action réglementaire est impossible et le nombre isolé de cas rapportés plaide pour la clôture de cette enquête officielle qui a exploré ce signal. Bien qu'aucune modification de la prise en charge de ces patients ne soit vraisemblablement à attendre, nous proposons la diffusion d'une information à la société savante de pneumologie concernant ces effets nouveaux afin de faire apparaître le benfluorex comme possible cause médicamenteuse des fibroses pleurales.

I/ Introduction

	PRINCEPS	GENERIQUE <i>Si concerné</i>
Nom commercial	MEDIATOR	BENFLUOREX QUALIMED, BENFLUOREX MYLAN
DCI	BENFLUOREX	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés enrobés, 150 mg	
Classe pharmacologique	ATC : autres antidiabétiques, insulines exclues (A10BX06)	
Indication(s)	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)		
Titulaire d'AMM / Exploitant	Servier	Mylan/Qualimed
Date d'obtention de l'AMM	16/07/1974	Mylan : 10/03/2008 Qualimed : 26/03/2008
Date de commercialisation en France	19/08/1976	Mylan : 06/10/2009
Date de retrait en France	30/11/2009	
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	aucun actuellement	

II/ Généralités sur MEDIATOR® (benfluorex)

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) : AMM nationale en 1974 et commercialisation en France de 1976 à novembre 2009. Indications en 1976 : « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale et adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycémies* ». Le benfluorex a été retiré du marché le 30 novembre 2009 à la suite de l'observation de cas d'atteintes valvulaires cardiaques.

Données de pharmacodynamie et Données pharmacocinétique : Métabolisme hépatique ; deux métabolites principaux : S1475 et la norfenfluramine (NF). Après administration de benfluorex, la NF représente 5% du taux circulant du métabolite principal S1475. Après administration de fenfluramine, le taux circulant de NF représente 30% du taux circulant de fenfluramine. La NF produite à partir de benfluorex est retrouvée dans les urines [2%] // 7.4% pour la NF produite à partir de la fenfluramine. « La NF est donc un métabolite commun du benfluorex et des fenfluramines. Pour le benfluorex, le NF ne représente environ que 4% de l'exposition aux autres métabolites alors que ce pourcentage est de 33% avec la dexfenfluramine et de 10.6% avec la fenfluramine. Cependant, le niveau d'exposition de la NF (AUC) est similaire entre benfluorex, fenfluramine et dexfenfluramine aux doses thérapeutiques utilisés » [communiqué Afssaps 16/11/2010]. **Le benfluorex peut donc être considéré comme un précurseur du métabolite actif, la nor-fenfluramine.** Malgré la production de NF, la propriété PD anorexigène n'a jamais été attribuée au benfluorex [CTPV dec 1998].

III/ Historique/Contexte/Objectifs

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a ouvert le 22 mai 2015 une enquête de pharmacovigilance relative aux atteintes pleurales observées sous benfluorex conduite sous la responsabilité du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris-HEGP ; la relecture étant assurée par le CRPV de Lyon. Cette enquête fait suite à la présentation d'un poster du service de pneumologie de l'Hôpital Foch (Suresnes, Hauts-de-Seine) au 19^{ème} congrès de pneumologie de langue française à Lille du 30 janvier au 1^{er} février 2015 (annexe n°1) rapportant cinq cas d'atteintes pleurales inexplicables chez des patients exposés au benfluorex. Quatre de ces 5 cas avaient été déclarés au CRPV Paris-HEGP par les cliniciens : 3 cas en 2011 et un en 2014 . Les trois premiers cas avaient été présentés au tour de table des cas marquants au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 27 et 28 juin 2011, avec comme suite donnée par le CTPV : « à garder en mémoire ». Le cinquième cas a pu être recueilli lors d'une visite sur site le 21/09/2015
- *Objectifs de l'enquête* : évaluer une possible relation entre fibrose pleurale et benfluorex et décrire les cas d'atteinte pleurale mais aussi par analogie aux dérivés de l'ergot de seigle, d'autres cas de fibrose rétropéritonéale ou pulmonaire, ou de péricardite rapportés au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires avec le benfluorex.

IV/ Méthodes

Les cas graves et non graves recueillis entre la date de commercialisation et le 31/03/2015 par les CRPV et par les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed/Mylan) saisis avec un des termes préférentiels suivants du dictionnaire MedDRA ont été sélectionnés et tous les dossiers ainsi obtenus ont été analysés :

- épanchement pleural,
- pleurésie,
- fibrose pleurale,
- pleurectomie,

- pleuropéricardite,
- péricardite,
- fibrose rétropéritonéale,
- fibrose pulmonaire

Cette extension du champ de l'enquête aux péricardites, fibrose rétropéritonéale et pulmonaire, a été décidée par analogie aux cas rapportés avec les dérivés de l'ergot de seigle ou les antiparkinsoniens (annexe 2).

L'ensemble des cas n'a pas pu être revu par un pneumologue (deux pneumologues hospitaliers sollicités) en raison de l'aspect chronophage de cette analyse et de l'absence d'accès au dossier médical complet, notamment à l'imagerie, permettant de réaliser une expertise clinique complète des cas. Seuls les 5 cas publiés par l'équipe de l'hôpital Foch ont été revus avec le Dr [redacted] co-signataire de l'abstract, lors d'une visite sur place le 21/09/2015 ce qui nous a permis de recueillir le 5^{ème} cas ([redacted] pris en compte dans cette enquête).

L'analyse de tous les dossiers ainsi recueillis s'est fait classiquement selon notre démarche de Pharmacovigilance : lecture de toutes les fiches CIOMS ou des fiches des CRPV, analyse du contexte clinique, recherche des éléments du diagnostic positif et du diagnostic étiologique En l'absence d'expertise par un pneumologue, une double évaluation de l'ensemble des cas de pharmacovigilance de cette enquête a été réalisée à l'aveugle par [redacted] et le Dr [redacted] (lecture des dossiers, évaluation de l'effet et de la causalité).

En l'absence de mention de la date de naissance dans les fiches CIOMS transmises par les laboratoires Servier, les données disponibles sur l'âge des patients sont sujettes à caution. En effet dans les commentaires sont mentionnés des âges sans précision, des âges au moment de la déclaration, au moment de l'effet (qui n'est pas toujours celui étudié dans cette enquête), ou au moment du décès. Les âges ont donc été recalculés lorsque c'était possible avec la date de survenue de l'atteinte pleurale. Une demande a été transmise aux laboratoires, mais leurs procédures exigeraient une confidentialité des données, qui touchent les dates de naissance et les initiales des patients, pour respecter les recommandations de la CNIL.

Concernant les dates d'exposition au benfluorex et éventuellement aux autres médicaments suspects, afin d'estimer des durées d'exposition et des délais de survenue lorsque seule l'année de début et/ou de fin était précisée nous avons choisi arbitrairement le 1^{er} janvier de l'année et lorsque le mois était précisé, nous avons choisi arbitrairement le 1^{er} jour du mois.

Comme habituellement en pharmacovigilance, il s'agit d'un diagnostic d'élimination et le rôle du médicament est évoqué en l'absence d'autre étiologie classique de l'atteinte (annexes 3 et 4). Nous avons donc classé les cas en fonction de leur documentation (cas insuffisamment documentés quant à la date de survenue, le mode de diagnostic, le bilan étiologique...) et en fonction ou non du bilan étiologique et des autres étiologies possibles mentionnées dans le dossier.

Une recherche dans PubMed le 10/09/2015 avec les mots clés suivants : *benfluorex and pleural effusion or pleural thickening or pleural fibrosis* a été effectuée.

VI/ Résultats

15 cas émanant des CRPV, 132 des laboratoires Servier, 2 cas transmis par les laboratoires Mylan.

Soit en ôtant les 12 doublons : 137 cas analysés au total. Un dossier transmis par les laboratoires Mylan / Qualimed est hors champ de cette enquête de pharmacovigilance puisqu'il s'agit d'une insuffisance respiratoire chronique sur asthme et obésité sans mention d'atteinte pleurale ou péricardique

Les 136 autres cas se répartissent en :

- 11 cas de fibrose pleurale incluant les 5 cas publiés,
- 57 cas d'épanchement pleuraux,
- 25 cas d'épanchements pleuro-péricardiques,
- 27 cas d'épanchement péricardique ou péricardite,
- 3 cas de fibrose rétropéritonéale
- 13 cas de fibrose pulmonaire.

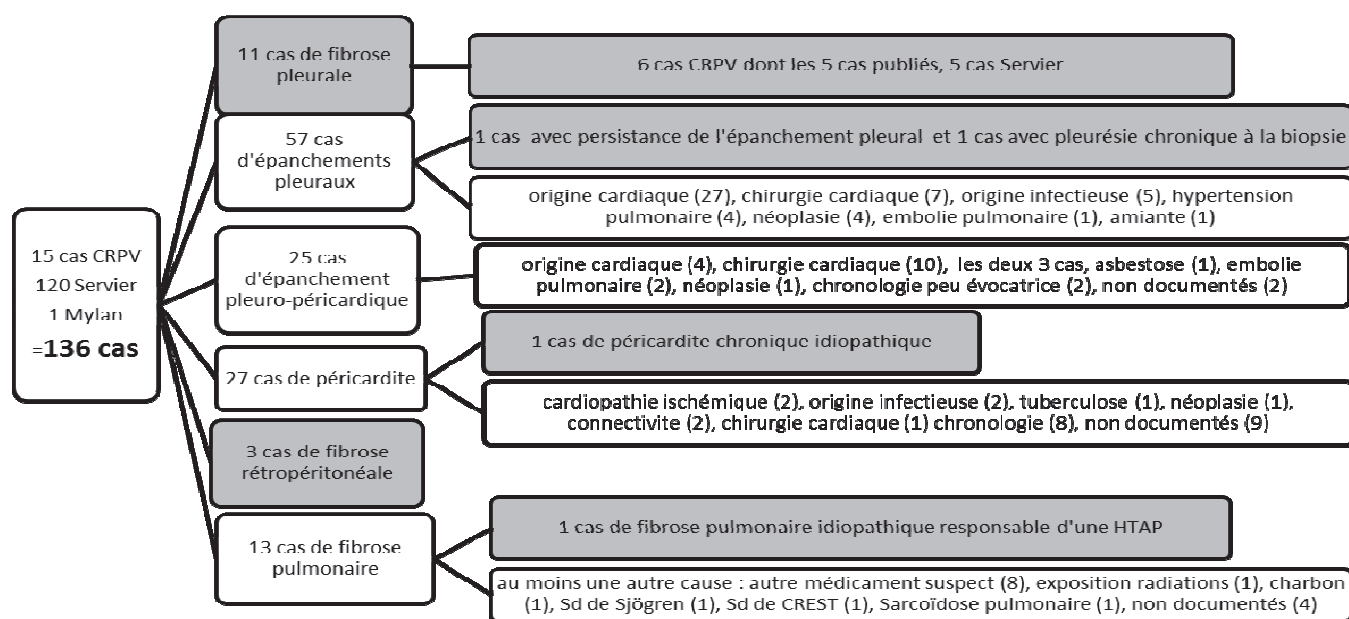


Figure n°1 : Synthèse des 136 cas analysés (en grisé les cas retenus)

V. 1/ Fibroses pleurales :

L'enquête recense 11 cas d'atteinte pleuro-péricardique (dont les 5 cas présentés en poster au congrès de Pneumologie de Lille en janvier 2015), observés chez 8 hommes et 3 femmes, dont l'âge médian est de 67 ans [51 - 79]. L'IMC n'est connu que dans 5 cas avec une médiane à 27.8 kg/m² [25,2 - 31,8].

Parmi les antécédents on note : une exposition à l'amiante chez 3 patients
, un tabagisme chez 5 patients
et un antécédent de tuberculose pulmonaire chez un patient . Dans deux cas l'absence d'exposition à l'amiante est clairement mentionnée dans le dossier

Ces patients ont été traités par benfluorex à une dose allant de 300 à 450 mg/j ; l'indication est inconnue dans 6 cas, il s'agit d'un diabète dans 3 cas et en tant qu'anorexigène dans 2 cas. La durée de traitement est connue dans 10 cas avec une médiane à 58 mois [10-132]. Une exposition à un autre anorexigène amphétaminique, Isoméride et Pondéral, est indiquée dans un cas . Il existe un bêtabloquant parmi les médicaments co-prescrits dans 3 cas :

Il s'agit de 2 cas d'épanchements pleuro-péricardiques récidivants , 9 cas d'épaississements pleuraux ou plaques pleurales

. L'effet est survenu au cours du traitement par benfluorex dans 9 cas / 11 cas avec un délai d'apparition médian de 31,5 mois allant de 8 à 108 mois après le début du traitement. Les deux cas d'épanchements pleuro-péricardiques récidivants sont survenus après l'arrêt du benfluorex

. Une valvulopathie est associée dans 6 cas, notamment une insuffisance mitrale et une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire, qui peut être la conséquence de l'insuffisance respiratoire, dans deux cas . Le mode de découverte peut être fortuit chez un patient asymptomatique ou devant des symptômes à type de toux, dyspnée, douleur thoracique, palpitations, fébricule motivant l'exploration

Pour les 5 cas publiés, le rôle du benfluorex a été évoqué en raison d'un bilan étiologique négatif ; on retrouve cependant une exposition à l'amiante chez un de ces patients compatible avec la biopsie et la présence de calcifications pleurales. Parmi les autres cas recueillis, le bilan étiologique est noté comme négatif dans 2 cas ou non détaillé sauf quant à l'exclusion d'un processus malin

Une histologie est disponible pour 7 patients. Elle exclut un processus malin et est dominée par une inflammation non spécifique : infiltration lymphocytaire , pachypleurite . Dans le dernier cas elle a été relue par le groupe Mesopath, en raison d'un antécédent d'exposition à l'amiante, qui a conclu à une pleurésie fibrineuse en voie d'organisation sans argument pour un mésothéliome. Pour un cas associé à une valvulopathie mitrale opérée il est noté que la biopsie pleurale retrouve les mêmes lésions qu'au niveau mitral à type d'infiltrat inflammatoire avec lésions nodulaires, sans nécrose ni cellules géantes mais constitués de lymphocytes . Néanmoins, après avis pris auprès d'un anatomopathologiste, il n'est pas possible d'assimiler les résultats histologiques pour ces deux tissus de structure différente. Il faudrait, pour conclure au rôle du médicament, une description détaillée et séparée des lésions observées au niveau pleural et au niveau endocardique, évocatrices dans les deux cas d'une atteinte toxique.

Pour le cas dont le patient présente un antécédent d'exposition à l'amiante, nous n'avons pas de précision sur le bilan étiologique, mais la participation du Médiator® est retenue en raison d'une amélioration clinique et fonctionnelle après l'arrêt du benfluorex. Un autre cas présente une

évolution évocatrice du rôle du benfluorex en raison de l'évolution spontanément favorable des épaississements pleuraux environ 1.5 an après son arrêt . Dans cinq autres cas pour lesquels l'évolution est précisée, les séquelles pleurales persistent lors du suivi entre 2 et 11 ans après leur apparition. Dans un cas l'évolution est initialement en faveur du rôle du médicament avec apparition d'un épanchement pleural avec épaississement de la plèvre pariétale nécessitant une pleurectomie en 2006 après 8 mois de traitement par benfluorex et d'évolution favorable (pas d'épanchement pleural sur les coupes hautes d'un scanner abdominal début 2009) mais marquée par une réapparition en novembre 2009, 8 mois après une intervention chirurgicale abdominale, avec persistance des séquelles pleurales en 2013 . Le dernier patient âgé de 74 ans, traité par benfluorex entre 2004 et 2009 et suivi depuis 2012 pour des épanchements péricardiques et pleuraux chroniques surinfectés à Aspergillus et Staphylocoque, est décédé en juillet 2015 d'un probable sepsis non contrôlé dans un contexte de LMMC en phase d'acutisation avec localisation osseuse

V. 2/ Epanchements pleuraux :

57 cas sont recensés

42 femmes, 15 hommes, âge médian = 62 ans [36, 90]

IMC connu pour 22 patients avec médiane à 29,15 kg/m²[20,5 ; 52,1].

Dans 48 des 58 cas (82,8%), une valvulopathie et/ou une hypertension pulmonaire attribuée au benfluorex est également codée parmi les effets indésirables.

Exposition au benfluorex : sans précision de l'indication dans 27 cas, en tant qu'anorexigène dans 10 cas, pour un diabète dans 13 cas, pour une dyslipidémie dans 6 cas, diabète et dyslipidémie dans 1 cas et syndrome métabolique dans un cas. La dose quotidienne lorsqu'elle est précisée varie de 150 à 450 mg/j avec une durée médiane de traitement de 70,5 mois [1 ; 264]. Une prise d'Isoméride est signalée dans 5 cas et d'amfépramone dans 2 dossiers. On note également un antécédent de radiochimiothérapie pour un cancer du sein.

Concernant l'épanchement pleural, la nature du liquide pleural est rarement documentée (9 cas/ 57 ? soit 15.8%) : 4 transsudats et 5 exsudats. Les 4 cas avec un transsudat ont effectivement une origine cardiaque. Pour les exsudats, une autre cause est évoquée dans 4 cas : deux cas sont évocateurs d'une origine néoplasique , un cas est douteux dans un contexte de tabagisme important et le dernier conclut à une inflammation modérée à prédominance lymphocytaire dans un contexte de pneumopathie nosocomiale en post-chirurgie cardiaque d'une double valvulopathie mitro-aortique . Le dernier cas est discuté plus bas

Nous avons recherché les conditions pouvant être associées à la survenue de l'épanchement pleural, autres que l'exposition au benfluorex. D'après les informations disponibles dans les narratifs, sont retrouvées :

- Une origine cardiaque dans 27 cas, dont 3 cas avec un liquide transsudatif à la ponction pleurale :

- Une chirurgie cardiaque pour 7 cas qui surviennent en post-chirurgie :
- Une origine infectieuse pour 5 cas:
- Une hypertension pulmonaire pour 4 cas :
- Une possible origine néoplasique ou hémopathie maligne associée dans cinq cas :
- Une survenue concomitante d'une embolie pulmonaire :
- Une exposition à l'amiante dans un cas :

Le dossier est insuffisamment documenté pour évaluer le bilan étiologique dans 6 cas :

⇒ Deux cas peuvent être discutés :

Patient âgé de 65 ans exposé au benfluorex 300 à 450 mg/j de 1997 à 2006 suivi pour une valvulopathie aortique depuis janvier 2000 et qui a présenté une dyspnée avec douleur thoracique gauche en janvier 2007 avec diagnostic d'épanchement pleural modéré à la radiographie thoracique. La biopsie pleurale conclut à une pleurésie chronique sans éléments suspects à la cytologie. Régression à la radiographie de contrôle en février 2007 et non mentionné sur un scanner thoracique réalisé en juin 2008, puis décès du patient en 2010 sur choc septique.

patiente de 62 ans traitée pour une surcharge pondérale par benfluorex 300 mg/j entre septembre 1998 et le 31/01/2010 (ou le 17/03/2005 et octobre 2009 selon le médecin) et préalablement exposée à Isoméride a développé en juillet 2008 un épanchement pleural droit avec condensations sur le scanner thoracique d'aout 2008, conduisant à un drainage le 13/08/2008, puis le 03/10/2008, et une thoroscopie avec biopsie pleurale le 09/10/2008 (pas de résultats). L'évolution est marquée par la persistance de l'épanchement pleural sur le scanner thoracique du 06/01/2011. Le bilan étiologique n'est pas documenté : pas de données concernant le liquide pleural et la biopsie pleurale, pas d'anomalie à la fibroscopie bronchique, pas de TVP, FEVG à 75% à l'échocardiographie avec une fuite aortique de grade 1, notion d'atteinte restrictive aux EFR avec CPT effondrée à 32% en octobre 2010.

V.3/ Epanchements pleuro-péricardiques :

25 cas sont recensés

21 femmes, 3 hommes et un sexe non précisé avec un âge médian = 47 ans [36, 81]

IMC connu pour 12 patients avec médiane à 29,2 kg/m² [21,6 ; 40].

Dans 24 des 25 cas (96%), une valvulopathie et/ou une hypertension pulmonaire attribuée au benfluorex est également codée parmi les effets indésirables.

Tous exposés au benfluorex, sans précision de l'indication dans 11 cas, en tant qu'anorexigène dans 6 cas, pour un diabète dans 6 cas, pour une dyslipidémie dans 3 cas. La dose quotidienne lorsqu'elle est précisée varie de 300 à 450 mg/j avec une durée médiane de traitement de 60 mois [3 ; 300]. Une prise d'Isoméride est signalée dans 4 cas. On note également un cas avec un antécédent de radiothérapie médiastinale et prise d'anthracyclines dans le cadre du traitement d'un lymphome de Hodgkin.

Le liquide pleural est exsudatif dans un cas apparu en post-chirurgie cardiaque . Le liquide péricardique est purulent mais aseptique dans un cas et inflammatoire dans un autre cas .

Nous avons fait la même démarche que précédemment avec les épanchements pleuraux simples concernant les autres causes possibles d'épanchement. D'après le narratif, on retrouve :

- Une origine cardiaque dans 4 cas -
Une chirurgie cardiaque dans 10 cas

- Une origine cardiaque puis une chirurgie cardiaque récente dans 3 cas

- Une asbestose dans un cas
- Un contexte d'embolie pulmonaire dans deux cas :
- Une possible origine infectieuse
- Deux cas une chronologie peu évocatrice : survenue de l'épanchement péricardique puis d'un épanchement pleural 8 ans après la fin du traitement par benfluorex et une péricardite préexistante à l'introduction du benfluorex et d'étiologie non précisée, récidivant 5 ans plus tard au décours d'une chirurgie orthopédique un mois après l'arrêt du benfluorex, avec un épanchement pleural associé, persistant 6 mois plus tard et ayant disparu sur l'échocardiographie un an après .

Deux cas sont insuffisamment documentés pour être interprétés.

V. 4/ Péricardites :

27 cas

17 femmes, 9 hommes, et un sexe non précisé avec un âge médian = 52 [32, 69]

IMC connu pour 10 patients avec médiane à 27,7 kg/m² [22,9 ; 33,3].

Dans 22 des 27 cas (81,5%), une valvulopathie et/ou une hypertension pulmonaire attribuée au benfluorex est également codée parmi les effets indésirables.

Tous exposés au benfluorex, sans précision de l'indication dans 11 cas, en tant qu'anorexigène dans 6 cas, pour un diabète/pré-diabète dans 4 cas, pour une dyslipidémie dans 4 cas et syndrome métabolique dans un cas. La dose quotidienne lorsqu'elle est précisée varie de 150 à 450 mg/j avec une durée médiane de traitement de 48 mois [4 ; 240]. Une prise d'Isoméride est signalée dans 3 cas et d'ergotamine dans 1 dossier.

D'après les narratifs, on retrouve :

- Une cardiopathie ischémique :
- Possible origine infectieuse : virale , péricardite aiguë dans un contexte de déficit immunitaire
- Une tuberculose :
- Contexte néoplasique
- Un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde
- Une chirurgie cardiaque récente
- Une évolution ou une chronologie peu évocatrices et association à d'éventuelles autres causes : une péricardite associée à une hypertension pulmonaire (pas de données concernant le cathétérisme cardiaque droit) apparue 4 ans après l'arrêt du Médiator et récidivant deux mois après dans le cadre d'une embolie pulmonaire , un patient traité de manière intermittente par benfluorex avec 5 épisodes de péricardite dont 4 pendant la période de traitement : le premier dans un contexte infectieux et de cardiopathie valvulaire, le second non documenté avec décompensation cardiaque mais d'évolution favorable malgré la poursuite du traitement, puis récidive 3 ans plus tard lors du suivi d'une valvulopathie mitrale grade 3, puis en post-opératoire d'un double remplacement valvulaire mitro-aortique, d'évolution favorable pendant la période de traitement, puis un épisode d'origine virale un an après la période de traitement , une péricardite aiguë environ deux ans après l'arrêt du benfluorex et sans récidive une péricardite environ deux ans après l'arrêt du benfluorex , une évolution favorable de la péricardite malgré la poursuite du benfluorex une péricardite a priori régressive malgré poursuite du Médiator puis récidive un an après l'arrêt d'origine virale ,

Neuf dossiers sont insuffisamment documentés et/ou avec une chronologie de survenue peu évocatrice

⇒ Le cas suivant peut être discuté en raison d'un bilan étiologique négatif : un cas de péricardite chronique diagnostiquée à la fin du traitement par benfluorex et sans autre condition associée est recensé : il s'agit d'une patiente de 51 ans traitée par benfluorex "au long cours" jusqu'en 2009 dans une indication non précisée et qui présente en décembre 2009 un premier épisode de péricardite puriforme dans les suites d'un épisode a priori viral, mais qui va récidiver 4 fois jusqu'en mai 2010 avec un épanchement pleural associé. Un drainage est nécessaire en raison d'un tableau de pré-tamponnade ramenant un liquide purulent mais aseptique, associé à un drainage pleural de 250 mL (pas de précision sur le liquide pleural) et réalisation d'une fenêtre péricardique. Elle est traitée par colchicine, mais récidive à nouveau en juin 2010. Le bilan étiologique étant normal (bactériologique, virologique, immunologique, cardiologique), il est conclu à une péricardite chronique idiopathique, traitée par colchicine et prednisone. Les dernières nouvelles datent de janvier 2011.

V. 5/ Fibroses rétropéritonéales :

⇒ Trois cas fibrose rétropéritonéale diagnostiquée en cours de traitement par benfluorex sont recensés dans ce bilan.

Cas succinct diagnostiqué en novembre 1998 et déclaré en novembre 1999, de fibrose rétropéritonéale, englobant la veine cave inférieure à l'étage sous-rénal au scanner abdomino-

pelvien, chez un patient âgé de 66 ans suivi pour un PTI depuis 1990 et traité par Ténormine (HTA), Médiator (diabète) et Zolpidem. Les données concernant le bilan étiologique sont limitées, sauf un bilan immunologique a priori négatif. Le benfluorex a été arrêté en mai 1999 et le bétabloquant en juin 1999. Le scanner abdominal du mois de septembre 1999 ne montre pas de progression.

: Fibrose rétropéritonéale découverte en mai 2007 lors du bilan d'une thrombophlébite ilio-fémorale ambulatoire, chez un homme alors âgé de 66 ans traité par Soprol® depuis 14 ans et Médiator® (date de début antérieure à octobre 2006), Daonil® faible, Zanidip® et Tareg®. A noter une atrophie rénale diagnostiquée en 2006. Bilan étiologique négatif (notamment pas de néoplasie et bilan immunologique négatif) en dehors d'une hypothèse iatrogène. Pas d'amélioration 3 mois après l'arrêt du Soprol®, d'où mise en route d'une corticothérapie à 0.5 mg/kg en aout 2007 (patient diabétique). Amélioration de la fonction rénale après 3 mois de corticothérapie ; celle-ci a été poursuivie à doses dégressives pendant 2 ans puis arrêtée en décembre 2009. Le benfluorex a été arrêté le 22/10/2008. Lésions de fibrose rétropéritonéale séquellaires sur la dernière IRM datant d'avril 2010 et le patient était stable en décembre 2010. On a la notion d'une échocardiographie normale en octobre 2006.

: fibrose rétropéritonéale associée à un anévrisme de l'aorte abdominale et avec une insuffisance rénale résultant d'une compression urétérale nécessitant la pose d'une endoprothèse, diagnostiquée en 2002 chez un patient de 52 ans traitée par benfluorex 450 mg/ depuis le mois d'aout 2001 dans le cadre d'un syndrome métabolique. La fibrose s'est développée en sous-rénal de l'anévrisme de l'aorte abdominale avec extension à la partie supérieur de l'artère iliaque commune droite. La fiche CIOMS ne mentionne pas d'informations concernant le bilan étiologique. Le Médiator n'a été arrêté qu'en novembre 2009. Chez ce patient, une HTAP précapillaire été diagnostiquée en février 2010, confirmée par cathétérisme cardiaque droit (et à l'autopsie) avec comme conditions associées à la prise de benfluorex une BPCO (patient tabagique jusqu'en 2000 à 52 PA) et un syndrome d'apnée du sommeil appareillé. Les échocardiographies ne révèlent pas de valvulopathie significative à l'exception d'une fuite aortique. L'évolution a été défavorable avec décès du patient le 2011 dans un contexte d'état de choc cardiogénique réfractaire sur HTAP.

V. 6/ Fibroses pulmonaires :

13 cas de fibrose pulmonaire ont été analysés, chez 9 hommes et 4 femmes d'âge médian 70 [46-87]. L'IMC est précisé pour 6 patients, médiane 29,5 kg/m² [23,8 ; 43,3].

Exposition au benfluorex : la dose (connue pour 6 cas) va de 300 à 450 mg/j. L'indication n'est précisée que dans 6 cas : diabète (3), dyslipidémie (2), dyslipidémie et anorexigène (1). La durée médiane de traitement est de 53 mois [1,5 ; 120].

Il s'agit de cas peu documentés en particulier concernant le bilan étiologique et pour lesquels au moins une condition associée à l'exposition au benfluorex est retrouvée dans tous les dossiers :

- Autre médicament suspect : statine ,
amiodarone flécaïne ,
azathioprine
- Antécédent d'exposition professionnelle aux radiations , une exposition professionnelle au charbon pendant 17 ans
- Un syndrome de Sjögren
- Un syndrome CREST

- Une sarcoïdose avec atteinte pulmonaire
Quatre cas sont insuffisamment documentés

⇒ Le cas suivant peut être discuté en raison d'un bilan étiologique négatif : Le dossier a déjà été évalué dans le suivi des HTAP sous Médiator. Il s'agit d'une hypertension artérielle précapillaire "sur une fibrose pulmonaire idiopathique" considérée comme une condition associée en plus de l'exposition au benfluorex dans l'enquête sur les hypertensions pulmonaires sous benfluorex (bilan des cas jusqu'au 31/12/2011). Il s'agit d'un patient de 81 ans traité par benfluorex de 2004 à 2009 (indication et dose inconnues) et qui présente à partir de 2006 des images interstitielles au scanner thoracique évoluant en fibrose pulmonaire suivie à partir de 2010. Le patient n'a pas été exposé à l'amiante mais au tabac avec une exposition estimée à 55 PA, sevré à l'âge de 55 ans et compliquée d'une BPCO. Sa dyslipidémie est traitée par un fibraté. Nous n'avons pas d'information concernant le bilan étiologique de cette fibrose mais elle est qualifiée d'idiopathique et dans ce cas l'imputabilité du benfluorex ne peut être exclue. L'hypertension artérielle pulmonaire a été diagnostiquée en mars 2011 et attribuée à l'insuffisance respiratoire chronique hypoxique sur fibrose pulmonaire.

V.7. Chiffres de vente, Données d'exposition en France :

Exposition entre octobre et novembre 2009 pour les laboratoires Mylan Qualimed

	Nombre de boîtes	Nombre de boîtes retirées	Nombre de boîtes consommées	Nombre de comprimés
Benfluorex Mylan 150 mg 30 comprimés	239 993	- 124 312	115 681	3 470 430
Benfluorex Qualimed 150 mg 30 comprimés	18 473	- 9096	18 473	554 190
			134 154	4 024 620

Données d'exposition au benfluorex pour les laboratoires Servier

Année	Boîtes de 30 comprimés	Mois de traitement
Total de 1976 au 3 ^{ème} trimestre 2009	144 577 710	59 448 071

* Mois de traitement : estimation établie sur la base d'une posologie quotidienne moyenne à 2,4 comprimés (mois de 30,4 jours).

VI/ Discussion des résultats

Cette enquête de pharmacovigilance dont l'objectif était d'évaluer une possible relation entre fibrose pleurale et benfluorex, et de décrire les cas notifiés au système national de pharmacovigilance, recense donc 11 cas de fibrose pleurale dont 9 sont survenues au cours du traitement par benfluorex et qui sont parfois associées à d'autres effets indésirables décrits avec benfluorex : 6 cas de valvulopathie et 2 cas d'HTAP. Dans 6 cas le bilan étiologique est considéré comme négatif. L'histologie lorsqu'elle est disponible retrouve une inflammation non spécifique ou une pachypleurite. Dans deux cas, l'évolution

est évocatrice du rôle du médicament avec amélioration fonctionnelle ou disparition des plaques après l'arrêt du benfluorex.

L'analyse des cas codés « épanchement pleural » n'est pas contributive avec deux cas peu documentés notamment quant au bilan étiologique, suspectés en raison de la notion de "pleurésie chronique" à la biopsie avec régression à l'arrêt du traitement dans le premier cas et un épanchement pleural persistant un an après l'arrêt du benfluorex (évolution vers une fibrose ?) pour le second cas.

Par analogie aux dérivés de l'ergot de seigle, l'extension de l'analyse aux péricardites, fibrose rétropéritonéale et fibrose pulmonaire retrouve des cas isolés notifiés avec le benfluorex : une péricardite chronique sans autre étiologie retrouvée, trois cas de fibrose rétropéritonéale et un cas de fibrose pulmonaire "idiopathique" qui avait été considéré comme la cause d'une HTAP mais que cette relecture fait apparaître comme une fibrose pulmonaire sans autre étiologie que l'exposition au benfluorex.

VI. 1/ Taux de notification :

Nombre de cas	Exposition en patients-année (données CNAMTS)	Taux de notification pour 100 000 patients-année	Intervalle de confiance
11 cas de fibrose pleurale	7 433 828	0,15	[0,06 ; 0,24]
3 cas de fibrose rétropéritonéale	7 433 828	0,04	[0 ; 0,09]
1 péricardite	7 433 828	0,01	[0 ; 0,04]

VI. 2/ Les atteintes pleurales induites par un médicament :

Les atteintes pleurales induites par un médicament se présentant sous la forme d'un épanchement pleural asymptomatique allant jusqu'à la pleurésie aiguë ou l'épaississement pleural sont moins fréquentes que les atteintes pulmonaires interstitielles et peuvent être isolées ou associées à une atteinte parenchymateuse. Cliniquement, il n'existe pas de signe clinique ou paraclinique déterminant : le patient présente une altération de l'état général, une asthénie, un fébricule, plus rarement un amaigrissement avec ou sans signes fonctionnels respiratoires, à type de toux, dyspnée, douleur thoracique ou pleurétique. L'association à des signes extra-pulmonaires (éruption cutanée, oculaires, hépatiques, atteinte péritonéale, atteinte péricardique) permet parfois d'évoquer une origine médicamenteuse de la pleurésie. La radiographie thoracique est non spécifique et montre un épanchement et/ou un épaississement pleural. L'atteinte est fréquemment bilatérale mais une anomalie unilatérale n'élimine pas le diagnostic. La gravité de la fibrose pleurale est liée à sa localisation viscérale. Une fibrose pariétale isolée n'entraîne pas de symptômes respiratoires cliniquement significatifs. En revanche, une fibrose du feuillet viscéral entraîne un syndrome restrictif avec insuffisance respiratoire. Les calcifications pleurales sont très rares. Biologiquement, le signe le plus constant est un syndrome inflammatoire. On peut également observer une éosinophilie. Le liquide pleural est de nature exsudative avec une formule variable et non spécifique (polynucléose, lymphocytose, formule panachée, éosinophilie...). On rappelle que l'existence d'un liquide pleural transsudatif indique une origine "systémique" notamment une insuffisance cardiaque, une cirrhose, un

syndrome néphrotique... tandis qu'un exsudat est en faveur d'une cause locale notamment néoplasique, infectieuse, asbestose, maladies auto-immunes, embolie pulmonaire, médicaments... Le diagnostic d'atteinte pleurale médicamenteuse est un diagnostic d'élimination après élimination d'une origine infectieuse ou tumorale ou de la localisation d'une maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde, lupus...). Dans la plupart des cas, une amélioration clinique, biologique et radiologique est observée à l'arrêt du médicament. La normalisation totale demande plusieurs mois et nécessite parfois un recours à la corticothérapie. Dans certains cas on observe la persistance d'anomalies radiologiques pleurales irréversibles en général modérée [1,2].

Plusieurs médicaments ont été impliqués dans la survenue d'atteintes pleurales : médicaments cardiovasculaires (minoxidil, bêtabloquants, amiodarone), sclérosants, anticancéreux (bléomycine, procarbazine, méthotrexate, mitomycine, cyclophosphamide, docétaxel) et les ergots de seigle. Certains médicaments sont associés à une éosinophilie pleurale (éosinophiles représentant plus de 10% des cellules du liquide pleural) : acide valproïque, propylthiouracile, isotrétinoïne, nitrofurantoïne, bromocriptine, dantrolène, glicazide, mesalamine)... D'autres médicaments ont aussi été associés à des atteintes pleuro-pulmonaires : aciclovir, clozapine, D-penicillamine, G-CSF, IL-2, L-tryptophane, troglitazone, simvastatine, immunoglobulines intraveineuses...

Avec le méthysergide, dérivé de l'ergot de seigle, le développement de médiastinite fibrosante, fibrose rétropéritonéale et fibrose endocardique et péricardique est bien documenté dans la littérature. De plus, depuis les années 1960, plusieurs cas de fibrose pleurale ont été décrits. Les signes cliniques (fièvre, dyspnée, amaigrissement, douleur thoracique...) apparaissent dans un délai de 1 à 4 ans après le début du traitement. Le liquide pleural est exsudatif (clair à hématisé, 2 à 4.4 g/dL de protéines, peu de cellules). La biopsie pleurale objective une pleurésie chronique avec infiltration mononucléaires et des fibroblastes. A l'arrêt du traitement une régression de l'épaississement pleural est notée dans certains cas [3]. Depuis les années 1980, les atteintes fibrosantes sous méthysergide ont été expliquées par son métabolisme en méthylergonovine qui présente une activité agoniste des récepteurs 5HT_{2B}. On rappelle que le potentiel inducteur de fibrose et de valvulopathie des dérivés de l'ergot de seigle ayant une affinité pour les récepteurs 5HT_{2B} de la sérotonine a été étudié lors du comité technique de pharmacovigilance du 7 octobre 2011:

- Avec les dérivés de l'ergot de seigle, les deux premiers cas de fibrose rétropéritonéale ont été publiés en 1964 parmi 500 patients sous méthysergide dans le traitement de fond de la migraine [4]. Le CRPV de Grenoble recensait 11 cas de fibrose rétropéritonéale et 1 cas de fibrose pleurale et pulmonaire avec le méthysergide, et 1 fibrose rétropéritonéale et une fibrose pleurale avec l'ergotamine dans la BNPV entre 1984 et le 31/07/2011.
- Dans son rapport d'enquête officielle de pharmacovigilance sur la dihydroergotamine (DHE) et risque de fibrose et valvulopathie, le CRPV de Saint-Etienne faisait état des cas publiés de fibrose rétropéritonéale, pleurale et péricardite lors de traitement de longue durée. Cette enquête avait retenu 20 cas de fibrose touchant 11 femmes et 9 hommes, âgés en moyenne de 57.1 ans [48-86]. Il s'agissait de fibrose rétropéritonéale (11 cas), fibrose médiastinale (3 cas), fibrose pleurale (4 cas), fibrose myocardique (1 cas) fibrose pulmonaire (2 cas). Dans deux observations la fibrose est à la fois médiastinale et rétropéritonéale (1 cas) et pleurale et rétropéritonéale (1 cas). La durée moyenne de traitement par la DHE connue dans 15 dossiers variait de plusieurs mois à 25 ans. Des bêtabloquants étaient associés à la DHE dans 3 cas.

- Quant au CRPV d'Amiens chargé de la Nicergoline (Sermion® et ses génériques), il avait recensé en 2011 : 12 cas de fibrose pulmonaire, 3 cas de fibrose pleurale et 2 cas de fibrose rétropéritonéale.
- Le CRPV de Lyon recensait 39 fibroses pleuropulmonaires et 29 fibroses rétropéritonéales avec la bromocriptine, un cas avec la cabergoline et un cas de fibrose pleurale avec le lisuride.

Comme les dérivés de l'ergot de seigle et les agonistes dopaminergiques, la base de données Pneumotox mentionne la fenfluramine parmi les substances à l'origine d'épanchement pleural, mais pas le benfluorex. La recherche dans PubMed le 10/09/2015 avec les mots clés suivants : *benfluorex and pleural effusion or pleural thickening or pleural fibrosis*, est restée infructueuse.

VI. 3/ Physiopathogénie :

Un argument concernant la survenue d'une atteinte pleurale sous benfluorex est le rôle de la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2B} par la norfenfluramine métabolite du benfluorex, lequel pourrait expliquer les atteintes valvulaires et les HTAP qui peuvent résulter de la prise de benfluorex. D'autres médicaments agonistes de ces récepteurs en particulier des dérivés ergotés comme la bromocriptine (Parlodel®), le méthysergide (Désernil®), la nicergoline (Sermion®) sont connus pour être à l'origine de lésions de fibrose pleurale et/ou pulmonaire.

Parmi les principaux médiateurs de la fibrose pleurale, le TGF-β₁ jouerait un rôle pivot dans le développement de la fibrose pleurale et est considéré comme la cytokine fibrosante la plus puissante. Dans un modèle d'empyème une équipe a montré une corrélation entre les concentrations en TGF-β₁ et l'épaississement pleural. Il présente un chimiotactisme puissant pour les fibroblastes et joue un rôle dans la production de tissu conjonctif en stimulant la formation de collagène, de fibronectine et le remodelage de la matrice extracellulaire. Il inhiberait le l'activateur du plasminogène et stimulerait la sécrétion de PAI-1 à l'origine d'une inhibition de la fibrinolyse [5,6].

On rappelle que le TGF-β₁ est également impliqué dans la physiopathologie des valvulopathies médicamenteuses [7,8].

Nous n'avons pas trouvé d'article reliant la sérotonine au développement d'une fibrose pleurale. Néanmoins la recherche bibliographique permet de documenter le rôle de la sérotonine dans la fibrose pulmonaire.

Un premier article publié en 2008 reconnaissait le rôle de la sérotonine dans la prolifération et l'augmentation de synthèse de collagène par les fibroblastes avec deux récepteurs ayant un rôle majeur dans le poumon : 5HT_{2A} et 5HT_{2B}. Il s'agit d'une étude du rôle de la sérotonine dans la fibrose pulmonaire sur un modèle murin de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine qui montre une augmentation significative de la concentration en sérotonine au cours de l'évolution de la fibrose. De même, l'expression des récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2B} augmentait au niveau pulmonaire après traitement par bléomycine. Si la capacité de fixation de la sérotonine par les récepteurs 5HT_{2A} n'était pas modifiée par la bléomycine, celle des récepteurs 5HT_{2B} est multipliée par 6 sous bléomycine. Cette étude a également permis de localiser les récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2B} dans les différents tissus pulmonaires : après bléomycine les récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2B} sont exprimés dans les cellules épithéliales bronchiques, dans les macrophages alvéolaires, dans des cellules endothéliales et dans les cellules musculaires lisses péri-artérielles. Les récepteurs de 5HT_{2A} sont également exprimés par les

cellules mésothéliales. Au cours du temps d'installation de la fibrose, l'immunofixation est inchangée dans les cellules pulmonaires mais les cellules inflammatoires (neutrophiles et lymphocytes) expriment les récepteurs 5HT_{2B}. Le blocage des récepteurs 5HT_{2A} par la ketansérine et les 5HT_{2B} par le SB215505 réduisait la fibrose induite par la bléomycine, en réduisant la formation de collagène. Et cette étude montre que ces antagonistes sérotoninergiques avaient un effet antifibrosant en diminuant la formation de TGF-β₁ et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, sans avoir d'effet sur l'inflammation. Il existe également une forte expression des récepteurs 5HT_{2B} (mais pas des récepteurs 5HT_{2A}) par les fibroblastes au niveau des zones fibreuses des biopsies pulmonaires de patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique [9].

Un second article publié dans la revue Thorax en 2010 a étudié l'expression de la sérotonine sur du tissu pulmonaire issu de patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique et l'a comparée à celle de tissus issus de patients présentant une pneumonie interstitielle non spécifique et de patients témoins donneurs d'organes. Cette équipe a mis en évidence une surexpression des récepteurs 5HT_{2B} chez les patients présentant une fibrose pulmonaire et ceux présentant une pneumopathie interstitielle par rapport aux témoins, tandis que les récepteurs 5HT_{2A} sont surexprimés chez les patients atteints de fibrose par rapport aux pneumopathies interstitielles. Les récepteurs 5HT_{2A} seraient donc spécifiques de la fibrose pulmonaire. Parallèlement il est mis en évidence une diminution du transporteur de la sérotonine qui serait à l'origine d'une diminution de la clairance de la sérotonine au niveau pulmonaire qui peut donc se fixer sur les récepteurs 5HT₂ surexprimés [10]. Sur le modèle de fibrose pulmonaire chez la souris traitée par bléomycine, les auteurs ont montré une efficacité dose dépendante du terguride (antagoniste 5HT_{2A} et 5HT_{2B}) via l'inhibition de la production de TGF-β₁.

VII/ Conclusions et propositions du CRPV

Après analyse des cas de cette enquête plusieurs arguments se révèlent en faveur d'une participation du traitement par benfluorex dans la survenue d'une atteinte pleurale à type d'épaississement pleural.

En effet, il existe:

- d'autres cas, que le cluster de cinq cas de fibrose pleurale présenté au congrès de pneumologie de Lille de janvier 2015, avec bilan étiologique considéré comme négatif et/ou amélioration à l'arrêt du benfluorex, notifiés spontanément au système national de pharmacovigilance. Un effet centre ne peut donc être retenu.
- une similitude des effets indésirables rapportés avec le benfluorex et les dérivés de l'ergot de seigle et/ou les antiparkinsoniens impliqués dans des valvulopathies, mais également dans des atteintes pleurales. De plus, des cas isolés de fibrose rétropéritonéale et de péricardite impliquant le benfluorex ont été notifiés spontanément au système de pharmacovigilance.
- une plausibilité biologique avec un rôle profibrosant du TGF-β₁ qui jouerait un rôle pivot dans le développement de la fibrose pleurale. On retrouve ce même médiateur dans la fibrose endocardique observée dans les valvulopathies via les récepteurs de la sérotonine. Deux études confirment la présence au niveau pulmonaire des récepteurs 5HT_{2A} (cellules mésothéliales chez la souris et tissu pulmonaire chez l'homme) et 2_B (tissu pulmonaire chez l'homme).

Les épanchements pleuraux et/ou péricardiques, dont l'analyse est non contributive, correspondent principalement à un des symptômes codés dans des dossiers de pharmacovigilance initialement constitués dans le cadre d'une déclaration d'une valvulopathie ou d'une hypertension pulmonaire sous

benfluorex. Pour les cas transmis par les laboratoires, on note une multiplicité des symptômes codés par rapport au diagnostic principal qui complique l'évaluation des cas (exemple en annexe n°6 par rapport au cas source en annexe n°7).

Le benfluorex ayant été retiré du marché depuis novembre 2009, une action réglementaire est impossible et le nombre isolé de cas rapportés plaide pour la clôture de cette enquête officielle ayant exploré le signal. Bien qu'aucune modification de la prise en charge de ces patients ne soit vraisemblablement à attendre, nous proposons la diffusion d'une information à la société savante de pneumologie concernant ces effets nouveaux afin de faire apparaître le benfluorex comme possible cause médicamenteuse des fibroses pleurales.

Annexe n°1

A204

19^e Congrès de pneumologie de langue française – Lille, 30 janvier–1^{er} février 2015

Conclusion Les effets de la fumée du cannabis sur la muqueuse bronchique sont connus, et ils le sont moins sur la survenue du Ps. De ce fait, des études doivent y être consacrées.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.284>

647

Pyopneumothorax révélant un kyste hydatique pulmonaire



B. Benkirane, H. Serhane, S. Sajjai, A. Ait Batahar, L. Amro, A. Alaoui Yazidi

Service de pneumologie, CHU Mohamed VI, Marrakech, Maroc

Introduction La rupture d'un kyste hydatique pulmonaire (KHP) dans la plèvre est exceptionnelle. Cette entité particulière dite pyopneumothorax pose un problème diagnostique même dans les pays à forte endémie hydatique.

Observations Nous rapportons 4 observations de KHP rompus dans la plèvre. Il s'agit de patients âgés respectivement de 24, 23, 30 et 22 ans hospitalisés pour pyopneumothorax. Les signes cliniques étaient dominés par la fièvre et l'altération de l'état général. La radiographie thoracique avait montré une image hydro-aérique. La ponction pleurale avait trouvé un liquide purulent. L'examen direct et la culture de ce liquide n'avaient en aucun cas isolé de germe. Tous les patients étaient mis sous antibiothérapie probabiliste initiale avec drainage thoracique. La présentation clinique, radiologique et biologique et la non-amélioration sous traitement antibiotique n'était pas en faveur de l'origine bactérienne. Ainsi, le diagnostic de pyopneumothorax hydatique a été retenu dans le premier cas sur l'échographie thoracique qui avait mis en évidence une volumineuse formation kystique pulmonaire à paroi propre épaisse mesurant 8 mm de grand axe, associée à un épanchement pleural hydro-aérique. Dans les 3 autres cas, la TDM thoracique avait montré une volumineuse collection hydro-aérique pleurale basale droite. La sérologie hydatique était positive chez tous les patients. Le traitement avait consisté en une décortication pleurale dans 3 cas, et une lobectomie inférieure droite dans 1 cas. L'évolution était bonne chez 3 patients.

Conclusion Le pyopneumothorax d'origine hydatique reste rare. Cependant, dans les pays à forte endémie, il faut savoir y penser, afin d'assurer une prise en charge adéquate d'emblée.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.285>

648

Pronostic de la pleurésie purulente (PP) en Tunisie ces dernières années



E. Guermazi, I. Zendah, H. Kwas, K. Ayed, K. Khoujabi, A. Khattab, H. Ghédira

Service de pneumologie I, hôpital Abderrahmane Mami, Ariana, Tunisie

Introduction La PP, quoique plus rare que jadis, continue à poser des problèmes à court ou à moyen termes.

But Déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable d'une PP.

Méthodes Étude rétrospective portant sur 29 patients hospitalisés dans notre service entre 2010 et 2014 pour PP.

Résultats Il s'agit de 29 hommes d'âge moyen de 40 ans. Le délai moyen entre le début des symptômes et la première consultation est de 15 jours. La PP était secondaire à la rupture d'un abcès pulmonaire (4 cas) et iatrogène dans 2 cas. Dans 23 cas, aucune étiologie n'a été retrouvée. L'évolution à court terme a été marquée par le retard d'amélioration clinique (1 cas), la résistance à l'antibiothérapie (1 cas), le retard de tarissement du liquide

pleural (1 cas), l'apparition d'un emphysème sous-cutané (1 cas), l'apparition d'un pyopneumothorax (1 cas) et une fistule broncho-pleurale (1 cas). L'évolution à long terme a été marquée par l'apparition d'un enkystement pleural dans 17 cas malgré une prise en charge adéquate. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution à court- ou à long terme étaient : l'âge avancé > 70 ans (3 cas), un long délai de consultation, les comorbidités : les dilatations des bronches (2 cas), le diabète (1 cas), les séquelles de tuberculose pulmonaire (1 cas), un long délai entre le début des symptômes et la première consultation (1 cas), l'abondance de la pleurésie (2 cas), la pleurésie bilatérale (1 cas) et enfin le germe responsable à savoir le *Pneumococcus*, le *Pseudomonas*, les BGN et le *Staphylococcus* méti-R.

Conclusion L'évolution des PP dépend du germe en cause, de sa sensibilité aux antibiotiques, du terrain sur lequel elle survient et du délai de consultation.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.286>

649

L'hémopneumothorax : profil étiologique, et évolutif (à propos de 20 cas)



F.Z. Mahboub, W. Elkhatabi, N. Souki, A. Aichane, H. Afif
Service des maladies respiratoires, hôpital 20 Août, Casablanca, Maroc

L'hémopneumothorax, c'est une pathologie du sujet jeune qui reste assez rare. Nous rapportons une étude rétrospective de 20 patients, tous de sexe masculin. La moyenne d'âge est de 33 ans. Le tabagisme est retrouvé chez 13 patients. Un antécédent de tuberculose pulmonaire dans 5 cas et de pneumothorax drainé dans 2 cas. Le début était brutal chez 14 patients, tous les patients ont consulté pour une douleur thoracique avec dyspnée, toux sèche ainsi qu'une altération de l'état général. Des signes de lutte respiratoire retrouvés dans 2 cas, une pâleur cutanéomuqueuse dans 12 cas, une adénopathie périphérique dans 11 cas. La radiographie thoracique montre une image hydro-aérique dans tous les cas, un refoulement médiastinal dans 4 cas, une opacité hilare dans 2 cas, une opacité para-cardiaque et une image cavitaire dans 1 cas chacun. La ponction pleurale a ramené du liquide hémorragique incoagulable dans 14 cas. L'étude cytologique montre une prédominance lymphocytaire dans 8 cas et à polynucléaires neutrophiles dans 6 cas. Une anémie normochrome normocytaire chez 12 patients, sans déficit en facteur VIII. La ponction-biopsie pleurale est en faveur d'une origine infectieuse tuberculeuse dans 8 cas, métastatique d'un carcinome à petites cellules dans 3 cas. L'étiologie est en faveur d'une infection bactérienne probable dans 7 cas mais reste indéterminée chez 2 patients. Le traitement est basé sur le drainage thoracique. L'évolution était bonne dans 18 cas, avec aggravation nécessitant un séjour en réanimation dans un seul cas. Nous rapportons un décès. L'hémopneumothorax est une pathologie peu fréquente dont le diagnostic étiologique reste difficile à déterminer, mais qui nécessite une prise en charge rapide.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.287>

650

Benfluorex et maladies pleurales



T. Gioletto¹, L. Zemoura², E. Rivaud¹, E. Catherinot¹, C. Bron-Chastre¹, C. Tcherakian¹, L.J. Couderc¹

¹ Service de pneumologie, hôpital Foch, Suresnes, France

² Service de pathologie, hôpital Foch, Suresnes, France

Introduction La prise de nombreux médicaments peut être responsable de pleurésie et d'épaississement pleuraux. Le benfluorex a été associé à un risque d'hypertension pulmonaire et de valvulopathie cardiaque. Nous rapportons les cas de 5 malades ayant des pathologies pleurales inexpliquées mais ayant comme point commun la prise de benfluorex.

Méthodes Étude rétrospective de l'ensemble des observations de 5 malades pris en charge dans le service de pneumologie de l'hôpital Foch pour des pathologies pleurales sans cause retrouvée : bilan microbiologique, immunochimique (FAN, ANCA, anti-corps anti-CCP, dosage des immunoglobulines sériques et des sous-classes d'IgG, biologie rénale et hépatique), fonction ventriculaire échocardiographique, prise médicamenteuse, étant normaux ou négatifs.

Malades Cinq malades âgés de 52 à 72 ans, 4 hommes et 1 femme, 3 ex-fumeurs et 2 non-fumeurs.

Épaississements pleuraux Deux cas ; pleurésie : 3 cas, 3/3 bilatérale, associée dans 1 cas à 1 péricardite. Histologie pleurale : 3 cas, aspect fibro-inflammatoire non granulomateux et sans vascularite. Durée d'exposition au benfluorex : 1 à 10 ans.

Évolution Régression : 2 cas ; stabilisation : 1 cas ; récurrence : 2 cas nécessitant une pleurotomie et des drainages chirurgicaux dans 1 cas. Aucun malade n'est décédé.

Conclusion Le benfluorex semble être associé au développement de pathologie pleurale chronique, indépendamment de tout en hypertension pulmonaire et de valvulopathie cardiaque. Le délai d'exposition est long. Le benfluorex doit être rajouté aux médicaments recherchés comme cause potentielle ce type de pathologie.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.288>

PO13

Sommeil

651

Caractéristiques et évolution du syndrome d'apnée obstructive du sommeil



A. Sellami, S. Mhamdi, R. Kalai, S. Dabboussi, R. Elbey, Z. Moetamri, C. Aïchaouia, M. Khadhraoui, R. Echikh
Hôpital militaire, Tunis, Tunisie

Introduction Le syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil (SAOS) constitue un problème de santé publique à cause de la morbi-mortalité essentiellement cardiovasculaire et neuropsychique qui lui est associée. L'indication thérapeutique est justifiée selon la sévérité de la maladie.

But Relever les caractéristiques démographiques, cliniques chez des patients tunisiens atteints d'un SAOS. Rapporter la conduite thérapeutique adaptée à chaque malade selon l'indication.

Méthodes Étude rétrospective sur 179 patients du service de pneumologie de l'hôpital militaire de Tunis porteurs d'un SAOS confirmé par un enregistrement polygraphique chez tous les malades.

Résultats L'âge moyen était de 52 ans. Soixante-cinq pour cent des patients étaient de sexe masculin. Le tabagisme était actif chez 28 % des patients. Quarante-vingt-dix pour cent étaient obèses. L'index de masse corporelle moyen était de 36,8 kg/m². Quarante pour cent des patients étaient hypertendus, 14 % dyslipidémiques, 8 % coronariens et 4 % insuffisants cardiaques. Le diabète était noté chez 18 % des cas et la BPCO chez 10 %. Le renflement et la fragmentation du sommeil étaient présents chez 98 % des patients. Le score d'Epworth moyen était de 13. La polygraphie concluait à un index

d'apnée-hypopnée moyen de 43. L'existence d'apnée centrale était objectivée chez 35 % des patients. Un régime hypocalorique était indiqué chez 37 % des sujets et le traitement par pression positive continue chez 57 % des patients dont l'IAH était supérieur à 30. La PPC a entraîné une amélioration significative du score d'Epworth et de la qualité de vie.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.289>

652

Protocole étude S.AGES : étude de cohorte du syndrome d'apnées obstructives au cours du sommeil (SAOS) des sujets âgés de plus de 70 ans, diagnostiqués dans les structures de pneumologie et de gériatrie



F. Martin¹, F. Onen², J.M. Chavaillon³, H. Onen⁴, N. Meslier⁵, F. Gagnadoux⁵

¹ CH, Compiègne

² CHU Bichat, Paris

³ CH, Antibes

⁴ CHU, Lyon

⁵ CHU, Angers

Objectif principal Décrire la population des patients atteints de SAOS âgés de 70 ans et plus, en France.

Objectifs secondaires Décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients. Estimer la mortalité à 1, 3, 4, 5 ans des patients, les comparer avec les patients d'âge inférieur à 70 ans, selon les données de la littérature. Étudier l'observance et la tolérance des traitements. Étudier l'évolution des comorbidités, la survenue d'incidents et accidents évolutifs (pathologies respiratoires, cardiovasculaires, chutes, troubles cognitifs...).

Population de l'étude Seront inclus dans l'étude tous les patients adultes (≥ 70 ans), ayant un SAOS, diagnostiqué par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie, suivis par un pneumologue, ou un gériatre, ayant été informés des objectifs de l'étude, et ayant donné leur accord par écrit.

Schéma de l'étude S.AGES comprend plusieurs périodes : la constitution progressive de la cohorte et le recueil des données à l'inclusion (informations initiales et visite N° 1), puis le recueil des informations lors de chaque visite ultérieure. L'étude S.AGES va permettre de décrire les caractéristiques des patients, âgés de plus de 70 ans, ayant un SAOS, de décrire les modalités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, d'évaluer leurs facteurs de risques spécifiques, et de constituer une cohorte pour étudier progressivement la morbidité et la mortalité de cette pathologie, dans cette catégorie de population.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.290>

653

Prévalence de la somnolence diurne excessive (SDE) et de ses étiologies chez une population des consultants au centre de diagnostic (CD) de CHU Hassan II de Fès



F.Z. Elotmani, M. Elbiaze, M. Serraj, B. Amara, M.C. Benjelloun
Service de pneumologie, CHU Hassan II, Fes, Maroc

La SDE est un symptôme fréquent de l'adulte d'âge moyen mais toujours sous diagnostiquée. On a mené une étude transversale

Données issues de la base Pneumotox®

- **Pleural effusion** : Acebutolol, Acyclovir, Alectinib, All transretinoic acid, Amiodarone, IEC, Arsenic, BCG thérapie, Bétabloquants, Bosutinib, **Bromocriptine**, **Cabergoline**, Carbamazépine, Carbimazole, Carmustine, Clomifène, Clozapine, Cyclophosphamide, Dapsone, Dasatinib, Dextran, **Dihydroergotamine**, **Ergotamine**, **Alcaloïdes de l'ergot**, Ethanol, Ethchlorvynol, **Fenfluramine**, G/GM-CSF, Gemcitabine, Glitazones, Gonadotropin, Ibuprofen, Imatinib, Immunoglobulines IV, Interférons alpha et beta, IL2, Ipilimumab, Mesalamine, Methotrexate, **Methysergide**, Minoxidil, Névirapine, Nilotinib, Nitrofurantoïne, Nomifensine, Pénicillamine, **Pergolide**, Pioglitazone, Practolol, Pravastatine, Praziquantel, Procaïnamide, PGE1, Pyriméthamine, radiations, Rosiglitazone, Ruxolitinib, Sildenafil, Statins, Sulfamides, Thiazolidinediones, Troglitazones, **Tryptophane**, inhibiteurs des tyroxine kinases, Vitamine A
- **Pleuropericardial effusion (ANA unknown or negative)** : Adalimumab, acide trans-rétinoïque, amrinone, balsalazide, **bromocriptine**, carmustine, clozapine, aracytine, dantrolène, dasatinib, **ergots de seigle**, etanercept, gemcitabine, imatinib, ipilimumab, isoniazide, leflunomide, lévamisole/cocaïne, mesalazine, minocycline, minoxidil, olanzapine, **pergolide**, practolol
- **Pleural thickening** : Amiodarone, Bétabloquants, **Bromocriptine**, **Cabergoline**, Cyclophosphamide, **Dihydroergocryptine**, **Dihydroergotamine**, **Agonistes dopaminergiques**, **Ergotamine**, **Alcaloïdes de l'ergot de seigle**, Imatinib, **Lisuride**, **Mésulergine**, **Methysergide**, **Nicergoline**, Nilotinib, Oxprenolol, **Pergolide**, Practolol, Procaïnamide, radiothérapie, Ropinirole, talc
- **Fibrose pulmonaire** : Adalimumab, agents alkylants, amiodarone, Immunoglobuline antithymocytes, aurothiopropanosulfonate, azathioprine, bépridil, bétabloquants, bléomycine, bumétanide, busulfan, carmustine, chlorambucil, chlorozotocin, cocaïne/crack, cyclophosphamide, danazol, **agonistes dopaminergiques**, dothiepine, doxorubicine, erlotinib, etacercpt, excipients, flécainide, fluoro-uracile, flutamide, gefitinib, gemcitabine, sels d'or, hexaméthonium, hydantoïne, hydroxyurée, ifosfamide, imipramine, infliximab, Interféron alpha et bêta, iode radioactif, isoniazide, labetalol, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercure, méthotrexate, mexilétine, mianserine, huiles minérales, mitomycine C, mycophénolate mofetil, nabumetone, nitrofurantoïne, poussières organiques, oxaliplatine, paclitaxel, paraquat, pepleomycine, **pergolide**, pindolol, radiations, riloncept, rituximab, semustine, statines, sulfasalazine, antiTNF alpha, tamoxifène, tabas, tocaïnide, antidépresseurs tricycliques, zinostatine.

TABLE 257-1 DIFFERENTIAL DIAGNOSES OF PLEURAL EFFUSIONS

Transudative Pleural Effusions	
1. Congestive heart failure	5. Peritoneal dialysis
2. Cirrhosis	6. Superior vena cava obstruction
3. Pulmonary embolization	7. Myxedema
4. Nephrotic syndrome	8. Urinothorax
Exudative Pleural Effusions	
1. Neoplastic diseases	6. Post-coronary artery bypass surgery
a. Metastatic disease	7. Asbestos exposure
b. Mesothelioma	8. Sarcoidosis
2. Infectious diseases	9. Uremia
a. Bacterial infections	10. Meigs' syndrome
b. Tuberculosis	11. Yellow nail syndrome
c. Fungal infections	12. Drug-induced pleural disease
d. Viral infections	a. Nitrofurantoin
e. Parasitic infections	b. Dantrolene
3. Pulmonary embolization	c. Methysergide
4. Gastrointestinal disease	d. Bromocriptine
a. Esophageal perforation	e. Procarbazine
b. Pancreatic disease	f. Amiodarone
c. Intraabdominal abscesses	13. Trapped lung
d. Diaphragmatic hernia	14. Radiation therapy
e. After abdominal surgery	15. Post-cardiac injury syndrome
f. Endoscopic variceal sclerotherapy	16. Hemothorax
g. After liver transplant	17. Iatrogenic injury
5. Collagen-vascular diseases	18. Ovarian hyperstimulation syndrome
a. Rheumatoid pleuritis	19. Pericardial disease
b. Systemic lupus erythematosus	20. Chylothorax
c. Drug-induced lupus	
d. Immunoblastic lymphadenopathy	
e. Sjogren's syndrome	
f. Wegener's granulomatosis	
g. Churg-Strauss syndrome	

Harrison's Internal Medicine, 17th edition, Part 10, Chapter 257, Disorder of the Pleura and Mediastinum, Richard W. Light, pages 1658-1661

Cause of acute pericarditis**Idiopathic****Infections**

Bacterial, tuberculous, viral (coxsackie, influenza, HIV, etc), fungal, rickettsial, mycoplasma, leptospiral, listeria, parasitic, and others

Vasculitis and connective-tissue disease

Rheumatoid arthritis, rheumatic fever, systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjögren's syndrome, Reiter syndrome, ankylosing spondylitis, Wegener's granulomatosis, giant-cell arteritis, polymyositis (dermatomyositis), Behçet's syndrome, familial Mediterranean fever, dermatomyositis, polyarteritis, Churg-Strauss syndrome, thrombohaemolytic thrombocytopenic purpura, leucoclastic vasculitis, and others

Diseases in adjacent structures

Myocardial infarction, aortic dissection, pneumonia, pulmonary embolism, empyema

Metabolic disorders

Uraemic, dialysis-related, myxoedema, gout, scurvy

Neoplastic disorders*Primary*

Mesothelioma, sarcoma, fibroma, lipoma, and others

Secondary (metastatic or direct spread)

Carcinoma, lymphoma, carcinoid, and others

Trauma*Direct*

Pericardial perforation (penetrating injury, oesophageal or gastric perforation) and cardiac injury (cardiac surgery, percutaneous procedures)

Indirect

Radiation, non-penetrating chest injury

Association with other syndromes

Postmyocardial and pericardial injury syndromes, inflammatory bowel disease, Loffler syndrome, Stevens-Johnson syndrome, giant-cell aortitis, hypereosinophilic syndromes, acute pancreatitis, others

Modified with permission from Spodick DH. Pericardial disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2001 (reference 1).

Troughton RW et al. Pericarditis. Lancet 2004;363:717-727

Annexe n°5

Examples	
Drugs ^{2,7,31-34}	Methysergide, pergolide, bromocriptine, ergotamine, methyldopa, hydralazine, analgesics, β blockers
Malignant diseases ^{3,7,15-37}	Carcinoid, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, sarcomas, carcinomas of the colon, prostate, breast, stomach
Infections ^{38,39}	Tuberculosis, histoplasmosis, actinomycosis
Radiotherapy ^{37,40,41}	Testicular seminoma, colon carcinoma, pancreatic carcinoma
Surgery ⁴²⁻⁴⁴	Lymphadenectomy, colectomy, hysterectomy, aortic aneurysmectomy
Others ⁴⁵⁻⁴⁸	Histiocytoses, Erdheim-Chester disease, amyloidosis, trauma, barium enema

Table: Major causes of secondary retroperitoneal fibrosis

Vaglio A et al. Retroperitoneal fibrosis. Lancet 2006.

Références bibliographiques

- 1- *Benard A et al. [Drug-induced pleurisy]. Rev Mal Respir. 1996 Jul;13(3):227-34*
- 2- *Light RW. Pleural effusions. Med Clin N Am. 2011: 1055-1070*
- 3- *Huggins JT. Drug-induced pleural disease. Clin Chest Med 2004 Mar ;25(1):141-53*
- 4- *Graham J.R et al. New Engl J Med 1964*
- 5- *Huggins JT et al. Causes and management of pleural fibrosis. Respirology 2004;9:441-447*
- 6- *Mutsaers SE et al. Pathogenesis of pleural fibrosis. Respirology 2004;9:428-440*
- 7- *Hutcheson JD et al. Serotonin receptors and Heart Valve Disease – it was meant 2B. Pharmacol Ther 2011;132(2):146-147*
- 8- *Bhattacharyya S, et al. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. Lancet 2009;374:577—85.*
- 9- *Fabre A et L. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by serotonin receptor antagonists in mice. Eur Respir J 2008;32:426-36*
- 10- *Königshoff M et al. Increased expression of 5-hydroxytryptamine 2A/B receptors in idiopathic pulmonary fibrosis : a rationale for therapeutic intervention. Thorax 2010;65:949-55*