

26 Novembre 2009

Questions / Réponses

Point d'information sur la suspension des autorisations de mise sur le marché et le retrait des médicaments contenant du benfluorex

En France, trois spécialités pharmaceutiques disposaient d'une autorisation de mise sur le marché : Mediator 150 mg®, commercialisé par les laboratoires Servier depuis 1976, et deux médicaments génériques mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009. Ces médicaments étaient indiqués comme adjuvant du régime adapté chez les personnes diabétiques présentant une surcharge pondérale.

La notification récente d'atteintes valvulaires cardiaques, encore appelées valvulopathies (voir question 3), a conduit l'Afssaps à procéder à la ré-évaluation de la balance bénéfico-risque des médicaments à base de benfluorex. Cette dernière a été jugée défavorable et amène l'Afssaps à suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités contenant du benfluorex et à les retirer du marché.

1. Qu'est-ce que le benfluorex ?
2. Dans quel contexte les médicaments composés de benfluorex ont-ils été retirés ?
3. Qu'est-ce qu'une valvulopathie ?
4. Que devez-vous faire si vous êtes traité par benfluorex au moment du retrait ?
5. Que devez-vous faire si vous avez été traité par benfluorex par le passé ?

1. Qu'est-ce que le benfluorex ?

Le benfluorex est une substance active qui a une activité hypoglycémiante (diminution du taux de glucose dans le sang) par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Une action au niveau hépatique avec augmentation de la synthèse du glycogène (réserves de glucose) a également été évoquée. Le benfluorex n'améliore pas la sécrétion d'insuline.

Cette substance active entre dans la composition de trois spécialités pharmaceutiques :

- Médiator® commercialisé en France depuis 1976 : au total entre 1,5 et 2 millions de patients ont été traités par cette spécialité depuis sa commercialisation.
- Deux génériques de Médiator®, mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed en octobre 2009 : Benfluorex 150mg Mylan® et Benfluorex 150mg Qualimed®.

Ces médicaments étaient indiqués comme adjuvant au régime adapté chez les personnes diabétiques présentant une surcharge pondérale.

Au moment de la suspension, environ 200 000 patients étaient en cours de traitement, dont une grande majorité de patients diabétiques avec un surpoids.

2. Dans quel contexte les médicaments composés de benfluorex ont-ils été retirés ?

En 2005, les résultats d'une enquête de pharmacovigilance portant sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de troubles neuropsychiques ont conduit à ajouter dans l'information destinée aux médecins et dans la notice patients les effets indésirables suivants : confusion, désorientation, agitation et hallucinations ; puis à supprimer en 2007, après réévaluation du rapport bénéfice/risque du benfluorex, son indication dans le traitement de certaines anomalies lipidiques, les hypertriglycéridémies.

Au printemps dernier, l'Afssaps a examiné de nouvelles données issues d'une série de cas de valvulopathies notifiés au système national de pharmacovigilance et issues d'une publication rapportant 5 cas d'HTAP et un cas de valvulopathie. La forte suspicion d'un risque de valvulopathie a été confortée par les résultats de deux études, l'une menée au CHU de Brest et l'autre réalisée par les laboratoires Servier.

Très récemment, une troisième étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a confirmé la mise en évidence d'une augmentation du risque de valvulopathie chez les patients traités par benfluorex.

Ainsi, l'Afssaps a procédé à la ré-évaluation du bénéfice-risque du benfluorex dans les conditions actuelles d'utilisation. Au vu des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque avéré de valvulopathie, la balance bénéfice-risque dans l'indication actuellement validée d' « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » a été jugée défavorable. Cette évaluation amène l'Afssaps à suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités contenant du benfluorex et à les retirer du marché. Le retrait des pharmacies des spécialités contenant du benfluorex sera effectif le 30 novembre 2009.

3. Qu'est-ce qu'une valvulopathie ?

Les valvules cardiaques peuvent présenter des anomalies dans leur fonctionnement, liées ou non à des atteintes de leur structure, d'origine congénitale ou secondaire à certaines affections (par exemple un vieillissement anormal, un rhumatisme articulaire aigu, une infection...). Ces anomalies des valvules peuvent entraîner des rétrécissements ou des fuites par défaut d'étanchéité - on parle alors d'insuffisance - se traduisant à l'auscultation du cœur par un ou plusieurs souffle(s).

Une valvulopathie peut être asymptomatique ou se manifester par des symptômes tel qu'un essoufflement survenant à l'effort voire au repos. Il s'agit d'une pathologie qui touche environ 2,5% de la population générale mais dont la fréquence augmente avec l'âge (8,5% entre 65 et 74 ans et 13,2% après 75 ans). Par conséquent, la découverte d'une atteinte valvulaire en cas d'exposition au benfluorex ne signifie pas nécessairement que cette affection est imputable au médicament.

Quelles sont les conditions de survenue d'une valvulopathie sous benfluorex ?

Il n'a pas été mis en évidence de durée de traitement ou de dose à partir desquelles pourraient se développer des atteintes des valves cardiaques. Ainsi, des insuffisances valvulaires fonctionnelles peuvent se développer précocement, sans aucun symptôme. Compte-tenu de cette absence de symptôme, le diagnostic de ces lésions peut, par conséquent, être tardif après plusieurs années d'exposition au benfluorex.

4. Que devez-vous faire si vous êtes traité par benfluorex au moment du retrait ?

Si vous êtes actuellement traité par benfluorex, vous devez arrêter votre traitement. L'arrêt du traitement n'aura que peu de conséquences cliniques sur l'équilibre glycémique. Vous devez consulter, sans urgence, votre médecin traitant qui vous prescrira un autre médicament afin d'équilibrer si nécessaire votre diabète.

A l'occasion de cette consultation, votre médecin procèdera à un interrogatoire et à un examen clinique afin de dépister d'éventuels symptômes (essoufflement à l'effort) ou signes évoquant une atteinte valvulaire. Des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée, seront demandés par votre médecin, si nécessaire.

5. Que devez-vous faire si vous avez été traité par benfluorex par le passé ?

A l'occasion de leur prochaine consultation médicale de suivi, les patients ayant été exposés au benfluorex par le passé devront rappeler à leur médecin cette exposition. Il est recommandé aux médecins de procéder à cette occasion à un interrogatoire et à un examen clinique en vue de rechercher des symptômes ou des signes évocateurs d'une valvulopathie. Une telle constatation rendrait alors nécessaire la réalisation d'examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.