

Note complémentaire - Jean Acar

Cette note complète la précédente intitulée "Benfluorex, valvulopathies et décès : un autre regard". (1)

Elle porte principalement sur la méthodologie utilisée dans les enquêtes CNAM (2,3,4) et sur les extrapolations à l'ensemble des consommateurs de Benfluorex (B). (5)

1 La méthodologie suscite les premières réserves déjà formulées dans le rapport initial mais méritant d'être explicitées.

Elle repose sur le croisement de deux bases de données le SNIIRAM et le PMSI.

Le PMSI est un outil précieux d'allocation budgétaire, mais a de sérieuses limites dans le domaine épidémiologique car il expose à des imprécisions et à des erreurs tenant, entre autres raisons, à l'insuffisance de l'information, à des difficultés de codage et à des nomenclatures inappropriées.

Les critères de sélection des insuffisances valvulaires dans les enquêtes CNAM (2-4) en fournissent un bon exemple. Ils se fondent sur l'utilisation d'un code binaire "rhumatismal ou non rhumatismal" extrait de la Classification Internationale des Maladies publiée par l'OMS (CIM-10). Cette classification fait une large place aux cardiopathies rhumatismales, le rhumatisme articulaire aigu (RAA) bien qu'en régression restant encore un important problème de santé dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, le RAA est devenu exceptionnel, hormis certains foyers bien localisés. Les insuffisances valvulaires rhumatismales de l'adulte sont devenues rares en France depuis plusieurs décennies. (6,7) Elles ne sont guère observées que chez les patients d'origine africaine ou nés dans les Territoires d'Outre Mer.

Dans une grande enquête prospective Européenne publiée en 2003, B. IUNG, A. VAHANIAN et coll. situaient leur fréquence à 14,2 % et 15,2 % des régurgitations respectivement mitrales et aortiques. (8) Par contre, dans l'enquête CNAM-2 (3), se rapportant aux décès, il n'est jamais fait mention des pathologies valvulaires dégénératives qui représentent pourtant la première cause des insuffisances mitrales et aortiques (50 % à 60 % des cas) et viennent en première position dans les formes sévères nécessitant une chirurgie. Ce code n'est pas individualisé dans la CIM-10.

Autre inconvénient de ce type de codage, la confusion possible entre insuffisances valvulaires rhumatismales et celles secondaires aux fenfluramines ; dans les deux cas, il s'agit d'insuffisances valvulaires restrictives dont les aspects échocardiographiques peuvent être très proches. Dans les cas douteux, l'origine des patients, les antécédents de RAA font pencher la balance en faveur de telle ou telle étiologie. Malheureusement, en raison du caractère anonyme des données recueillies dans ces enquêtes, le pays de naissance ne peut être précisé. Ces difficultés permettent de comprendre les variations de classement de certaines insuffisances valvulaires d'une hospitalisation à l'autre, chez le même patient (CNAM-2). (3)

L'analyse de la population des maladies multivalvulaires offre un autre exemple de ces erreurs. Les lésions multivalvulaires sont fréquentes dans les valvulopathies médicamenteuses.

Dans l'enquête CNAM-2, 45 % des patients ont eu une chirurgie pluriprothétique (133 cas sur 298 interventions).

Deux types de codage ont été utilisés (3,4)

- Dans le premier groupe, ce sont les codes servant à la sélection des régurgitations (code CIM-10 1340, 1051, 1351, 1061, 1361, 1071)
- Le deuxième groupe est composé de 41 patients hospitalisés pour une lésion multivalvulaire cardiaque, codée en 108. Ce codage identifie la pathologie sous l'appellation "atteinte valvulaire rhumatismale ou non" sans aucune indication sur le type de dysfonction de la valve, sténose, insuffisance ou maladie.

Les erreurs étaient donc inévitables. Elles figurent au tableau 8 (4), faisant état de six polyvalvulaires opérés décédés.

Trois d'entre eux (obs. 59, 63, 64) ont une sténose valvulaire caractérisée, aortique ou mitrale, sans qu'il soit fait mention d'une régurgitation associée. Le type de dysfonction valvulaire des trois autres est indéterminé. L'incertitude sur le type de valvulopathie est la même pour les cas restants de cette cohorte de 41 patients.

Jusqu'à preuve du contraire, les rétrécissements valvulaires purs ne font pas partie des valvulopathies liées à la Fenfluramine et à ses dérivés.

Les biais de sélection du matériel d'étude sont donc inévitables avec cette méthodologie. Ils sont à l'origine d'imprécisions, d'omissions, d'erreurs.

Il est très regrettable que dans ces grandes enquêtes manquent totalement des informations fondamentales pour la classification étiologique que sont le dossier clinique, les données échocardiographiques, les comptes rendus opératoires, les examens anatomiques et histologiques des valves excisées.

Trois autres critiques peuvent être formulées au passif de la méthode

1) Qu'il s'agisse de CNAM-1 (2) ou de CNAM-2 (3,4), on ne dispose d'aucun bilan cardiovasculaire antérieur à la prise de B permettant d'affirmer que les patients exposés au B n'avaient pas déjà une cardiopathie.

2) Dans CNAM-1 (2) ont été identifiés des patients avec ALD pouvant selon les auteurs favoriser une valvulopathie : maladie coronarienne, insuffisance cardiaque sévère, artériopathie des membres inférieurs, maladie cérébrovasculaire invalidante. Trois autres paramètres auraient pu être pris en compte :

- l'hypertension artérielle fréquente chez les diabétiques avec surcharge pondérale,
- le degré d'obésité (BMI),
- certains caractères du diabète de type 2 (ancienneté, sévérité, prise en charge).

3) Dans CNAM-2 (3,4), l'absence de population témoin jette un doute sur la crédibilité des conclusions.

2 La deuxième réserve tient aux résultats de l'analyse des 64 observations de décès (CNAM-2 (3,4) Tableau 7).

Ils ont été détaillés dans le rapport initial (1) et je n'en reprendrai que les conclusions.

Les informations disponibles sont très insuffisantes :

Dans 7 observations (11 %), manque le diagnostic cardiologique

Dans 11 cas (17 %), la responsabilité du B est très improbable

Dans 46 cas (72 %), dont le groupe d'opérés, le B pourrait être incriminé mais au même titre que toute autre étiologie.

Au total : hormis quelques cas bien précis de cardiopathie ischémique, d'endocardite infectieuse ou post rhumatismale, dans la plupart des

observations, il n'y a aucun document échocardiographique, opératoire, anatomique ou histologique apportant la preuve ou de fortes présomptions en faveur de telle ou telle étiologie.

Aussi, compte tenu de ces deux types de réserves (biais de sélection et causes de décès), nous estimons qu'une extrapolation de données de bases entachées d'imprécisions et d'erreurs, à l'ensemble des patients exposés au B est une entreprise très hasardeuse.

La conclusion des auteurs : "On pourrait attribuer au B 465 décès (sur 5,5 ans), 3500 hospitalisations pour insuffisance valvulaire (sur 4 ans), 1750 chirurgies cardiaques (sur 4 ans), mérite d'être remise en question.

Suivons toutefois Madame Catherine Hill, une épidémiologiste reconnue, Directrice du service d'Epidémiologie des cancers à l'Institut Gustave Roussy, dans les extrapolations issues des enquêtes CNAM (5).

1) **La première remarque concerne la population exposée au B.** Elle est tirée du nombre de boîtes de 30 comprimés de B à 150mg vendues entre 1976 et 2009 : 145 millions. La Commission Nationale de Pharmacovigilance exceptionnelle (CNPV) du 15 Novembre 2010 (5) a estimé sur la base de l'étude CNAM-1 le nombre d'utilisateurs du B à 303 000 en 2006 et 2 600 000 depuis la commercialisation du produit pour une durée moyenne de traitement de 2,8 ans et une dose quotidienne individuelle moyenne de 1,6 comprimés.

Le 16.11.2010, le Point d'Information de l'AFSSAPS (9) estimait qu'entre 1976 et 2008, environ 5 millions de personnes avaient été traitées pendant une durée moyenne d'environ 18 mois ; 2,9 millions d'entre elles avaient consommé le B pendant 3 mois ou plus.

On conçoit bien que des estimations exactes soient difficiles. L'ampleur des ventes hors AMM est mal connue ainsi que celle des marchés parallèles.

Retenons cependant que les risques d'effets secondaires du B ont vraisemblablement été réduits pour certaines catégories de patients : Ceux qui ont été traités moins de 3 mois (2,1 millions de patients selon la seconde estimation AFSSAPS) (9) et sans doute ceux qui ont reçu une faible dose quotidienne pendant une durée limitée. Selon A. Weill et coll. les risques de complication cardiovasculaire sont plus élevés si la dose cumulée dépasse 41g. (2)

2) **Les conclusions de l'enquête CNAM-1** dont les modalités ont été rappelées dans le rapport initial (1) étaient les suivantes :

Chez les diabétiques exposés au B le risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire les 2 années suivantes est multiplié par 3,1 et celui de remplacement valvulaire par 4, par rapport à la population de patients non exposés. (2)

Le sur-risque d'hospitalisation est indiscutable dans le groupe B. C'est sa signification qui peut être discutée. Quel a été le motif de l'hospitalisation ?

Celle-ci a pu tenir à la cardiotoxicité du B, entraînant des complications (troubles du rythme, insuffisance cardiaque).

Elle peut aussi avoir d'autres motifs et être décidée :

a) Dans un but diagnostique pour préciser la cause d'une dyspnée d'apparition récente, de douleurs thoraciques posant le problème d'une pathologie coronarienne sur ces terrains à risque (coronarographie).

b) Dans le cadre d'un bilan préopératoire de chirurgie cardiaque (coronarographie).

c) Dans le but d'obtenir un bilan complet non seulement de la cardiopathie mais du diabète, d'une obésité, d'une hypertension, ou d'une autre comorbidité si les examens ambulatoires sont insuffisants ou difficiles à effectuer (lieu de domicile du patient).

Ainsi, dans le premier cas il s'agit d'un geste thérapeutique, dans les autres cas c'est une hospitalisation de brève durée dans un but diagnostique. Le pronostic qui s'attache à la cardiopathie est évidemment différent selon les patients.

Le surcroît de chirurgie pour remplacement valvulaire dans le groupe B est lui aussi un fait qui ne peut être mis en doute. Il témoigne vraisemblablement d'un nombre accru d'insuffisances valvulaires sévères justifiant une opération. Encore aurait-il fallu vérifier grâce aux comptes-rendus opératoires que ces insuffisances valvulaires s'inscrivaient bien dans le cadre des valvulopathies secondaires aux fenfluramines, en l'occurrence le B.

Autre point à relever, l'absence de référence à la chirurgie mitrale conservatrice ; celle-ci de nos jours est réalisée dans plus de trois quarts des cas de ces valvulopathies dans les centres qui en ont la pratique. Par leur type de lésions, (sclérose rétractile des valves et des cordages), les régurgitations mitrales médicamenteuses se prêtent plus difficilement à un geste conservateur mais celui-ci reste possible et a été réalisé dans

les formes les moins évoluées. (10-12)

Dans la série CNAM-1 il ne serait pas sans intérêt de préciser l'incidence de cette chirurgie dans les deux populations de patients exposés au B et non exposés.

Au total, l'étude CNAM-1 a le mérite de montrer que ,chez les diabétiques, le B est significativement associé aux risques d'hospitalisation et de chirurgie cardiaque dans les deux ans suivant l'exposition à la médication.

Elle confirme ainsi avec de solides arguments de présomption le rôle pathogène du B sur l'état cardiovasculaire. Elle ne peut cependant montrer une relation de cause à effet car elle n'a pas étudié tous les facteurs confondants, elle n'a pas précisé les motifs d'hospitalisation et ne donne aucune précision sur les comptes-rendus d'opérations permettant d'affirmer que la valvulopathie est bien dans la note des insuffisances valvulaires secondaires au B.

3) **L'enquête CNAM-2 (3) et la note complémentaire (4)** posent d'autres types de problèmes.

3. a L'affirmation d'un sur-risque de décès par valvulopathie attribuable au B de 3,1 par rapport aux patients non exposés est pour Mme Hill le corollaire logique du sur-risque d'hospitalisation (CNAM-1) et (5) : cette proposition qui est à la base des calculs d'extrapolation évaluant le nombre de décès attribuables au B dans toute la population exposée est à notre avis très discutable.

Elle suppose des conditions non réalisées :

1. Des corrélations étroites entre hospitalisation, pronostic et décès permettant de chiffrer des sur-risques de décès par rapport à une population non exposée au B. Or tel n'est pas le cas.

Les motifs d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire sont divers (bilan, soins). Le pronostic d'une valvulopathie secondaire au B dépend de facteurs multiples : degré de dysfonction des valves, dysfonction myocardique, stade évolutif de la cardiopathie, coexistence ou non d'une HTAP autonome, âge du patient, comorbidités, type de chirurgie quand celle-ci est indiquée, etc.

Même dans l'éventualité de la complication la plus fréquente, l'insuffisance cardiaque, la chirurgie valvulaire réalisable dans la plupart des cas transforme le pronostic spontané réservé de la cardiopathie.

2. Des populations exposées au B identiques dans CNAM-1 et dans CNAM-2 (cohorte de décès). Or elles diffèrent sur plusieurs points :

Tableau **Populations exposées au Benfluorex**

CNAM-1		CNAM-2 (les décès)
Nombre	43 044	64
Age moyen	57,3 ans	69 ans
Age conditionnant l'inclusion	40-69 ans	Pas de limite
Diabète	100% (Condition d'inclusion)	< 50 % *
Maladie cardiovasculaire associée (ALD)	2,9 à 10,8 % (selon l'âge)	> 50 % **
Indication correspondant à l'AMM	100%	< 50 %

* Il est spécifié que 1/3 des patients sont en ALD et 48 % ont consommé des antidiabétiques

** Tableau 4 (3) effectif de 58 patients

3 b - Selon Mme C. Hill "Les chiffres de décès attribuables à B (67%) sont aussi compatibles avec les conclusions de l'analyse de la cause la plus probable des 64 décès observés pendant la période de suivi puisque 46 (71,2 %) d'entre eux ont été attribués à une valvulopathie " (5)

En fait, par extrapolation aux 2 600 000 consommateurs de B et avec les mêmes types de calcul, on obtient, à partir de ces 46 cas, 333 décès et non 465 ; la différence n'est pas négligeable (28 %).

Bien entendu, si on met en doute le chiffre de 3,1 de sur-risque lié au B, on réduit encore plus le nombre de décès.

L'estimation de 465 décès a été jugée par l'épidémiologiste "a minima" pour plusieurs raisons valables mais difficiles à chiffrer et me paraissant marginales hormis le problème de **l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**. Il s'agit d'une complication bien connue des anorexigènes, observée avec l'aminorex en Suisse en 1967 puis depuis 1985 avec la fenfluramine et la dexfenfluramine et à partir de 1999 avec le B. . Cinq observations d'HTAP secondaires au B ont été récemment rapportées par K. Boutet et al..(14).

Dans une audition à la Mission d'Information de l'Assemblée Nationale sur le Mediator, le 23 février 2011 (15), l'équipe d'Antoine Béclère (centre de référence en ce domaine), avec G. Simmoneau, M. Humbert et coll., faisait état de 28 observations dont 14 sans autre fenflurenique que le Mediator, recueillies sur une période de plus de 10 ans (1999 à 2011). Dans la note complémentaire de CNAM-2 (4), A. Weill et coll. relèvent que sur 303 336 personnes exposées au B en 2006, 99 ont été hospitalisées avec le diagnostic principal (ou relié) d'hypertension artérielle pulmonaire ; 21 observations de patients décédés, à la fin de la période d'observation de 5,5 ans sont détaillées (Tableau 9) (4) mais les cas cliniques décrits de l'aveu des auteurs, sont : "souvent complexes, de diagnostic difficile, et ont fait l'objet de nombreuses hospitalisations et de complications multiples".

Comme le fait est souligné dans le rapport initial (1), de nombreuses informations manquent et sont nécessaires pour une authentification du diagnostic d'HTAP secondaire au B, ne serait ce que les résultats du cathétérisme droit si celui ci a été pratiqué.

Un point est à noter : l'association valvulopathie et HTAP pré capillaire liées au B n'est pas exceptionnelle. (4,11,12,15)

Au total, les HTAP post B sont jusqu'à maintenant rares (quelques dizaines de cas) mais de nouvelles évaluations seront à l'avenir nécessaires car cette complication peut être tardive et survenir plusieurs années après l'exposition à la médication.

En conclusion

Dans ce nouveau chapitre de la cardiologie ouvert par le Mediator, un certain nombre de points sont acquis (cf 1).

- Le caractère pathogène de la molécule vis-à-vis des valves cardiaques et de la petite circulation, justifiant parfaitement l'arrêt de sa commercialisation. La preuve en a été apportée (observations documentées et enquête prospective randomisée REGULATE dirigée par G. Derumeaux)

- Les types de pathologies observées

· insuffisance valvulaire restrictive intéressant souvent plusieurs valves

· hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire, beaucoup plus rare

- La similitude des lésions valvulaires avec celles causées par la fenfluramine et la dexfenfluramine

Mais nous manquons encore d'informations dans bien des domaines :

- **l'ampleur de la population** qui a été exposée au B depuis sa commercialisation

- **les corrélations entre la durée d'exposition, les doses quotidiennes et cumulées du produit, et les risques cardiovasculaires**, moins bien connues qu'avec les précédentes fenfluramines ; l'enquête CNAM-1 laisse espérer que les risques de complication sont faibles quand la durée du traitement par le B est inférieure à 3 mois comme cela avait été observé avec la dexfenfluramine (16).

- **le devenir des insuffisances valvulaires** après arrêt du traitement par le B encore incertain. L'expérience de petites séries, et surtout celle acquise avec les autres fenfluramines amènent à penser que l'aggravation est rare, l'amélioration possible et même assez fréquente (1/4 à 1/3 des cas), la stabilisation est l'éventualité la plus courante. (11, 16)

- **les facteurs aggravants**

a) La prédominance du sexe féminin est de règle

b) L'âge élevé est, chez les patients traités par la fenfluramine ou la dexfenfluramine, un facteur de risque indépendant d'insuffisance aortique et mitrale. (11, 18) C'est aussi un facteur confondant car la prévalence des insuffisances valvulaires d'origine dégénérative augmente fortement chez les sujets âgés. (19)

c) Les facteurs génétiques, telle la mutation de gènes jouent un rôle dans les hypertensions artérielles pulmonaires dites autrefois primitives et aussi dans celles liées à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine. (13)

Leur responsabilité dans les valvulopathies liées au B reste à déterminer

d) Les associations des dérivés des amphétamines telles les fenfluramines (prises simultanément ou successivement) favorisent vraisemblablement la survenue des complications cardiovasculaires (valves comme HTAP).

e) L'élévation de la pression artérielle diastolique favorise l'insuffisance aortique liée à la dexfenfluramine. Le fait a été clairement mis en évidence par B. SHIVELY et coll. (18)

Il est probable, comme le suggèrent ces auteurs qu'une valve aortique

fragilisée par une agression médicamenteuse aura d'autant plus de risques de devenir incontinente, qu'elle sera soumise à un gradient de pression aorte-ventricule gauche élevé durant la diastole.

Le degré de dangerosité du B est un point encore discuté. La réalité des formes sévères responsables d'insuffisance cardiaque, de chirurgie cardiaque, de décès n'est pas contestée, mais qu'elle est leur fréquence ?

Les grandes enquêtes CNAM à l'échelon national, en particulier CNAM-1 ont eu le mérite de montrer les liens entre B et valvulopathies, mais ne permettent pas de quantifier les risques en raison d'une information insuffisante tenant à la méthodologie adoptée. On ne peut qu'espérer qu'elles soient complétées par les renseignements irremplaçables fournis par les échocardiographies, les données opératoires, anatomiques et histologiques.

Dans l'immédiat, il serait souhaitable de créer un comité d'adjudication des événements cardiovasculaires observés dans les populations étudiées, composé d'experts cardiologues, chirurgiens cardiaques, pneumologues, anatomopathologistes, sans oublier, bien sûr, les épidémiologistes.

1 Benfluorex, valvulopathies et décès : un autre regard. Cardiologue - francophone - 15 janvier 2011 www.cardiologie-francophone.com/PDF/benfluorex-pr-acar.pdf

2 Weill A, Païta M, Tuppin Ph et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256-62

3 Weill A, Païta M, Tuppin Ph et al. Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès CNAMTS - DSES - DEPP Rapport 28/09/2010 adressé à l'Afssaps le 28/09/2010

http://www.afssaps.fr/content/download/29424/387817/version/1/file/poin-t-info-Mediator-Etude_Cnam.pdf

- 4 Note complémentaire destinée à l'Afssaps : benfluorex et décès CNAMTS-DSES-DEPP (Département des études sur les pathologies et les patients)
http://www.afssaps.fr/content/download/29426/387831/version/2/file/poin-t-info-Mediator-Etude_complementaire_Cnam.pdf
- 5 AFSSAPS - Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques - Département de Pharmacovigilance Commission Nationale de Pharmacovigilance Exceptionnelle Compte rendu de la réunion du lundi 15 Novembre 2010
<http://www.afssaps.fr/content/download/30142/397949/version/1/file/com-mision-pv-compte-rendu-15112010-extraordinaire.pdf>
- 6 HANANIA G, CHAMPEAU B, COLLIN P et al. Evolution en 10 ans des valvulopathies acquises opérées en France. Etude multicentrique Arch Mal Coeur Vaiss. 1986 Sep;79(10):1402-10
- 7 ACAR J, MICHEL PL, DORENT R et al. Evolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de 20 ans Arch Mal Coeur Vaiss. 1992 Apr;85(4):411-5
- 8 IUNG B, BARON G, BUTCHART EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease Eur Heart J. 2003 Jul;24(13):1231-43
- 9 AFSSAPS. Point d'information Mediator 16.11.2010
<http://www.afssaps.fr/content/download/29422/387803/version/1/file/poin-t-info-Benfluorex.pdf>
- 10 CONNOLLY HM, CRARY JL, MCGOON MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997 Aug 28;337(9):581-8.
- 11 DAHL CF, ALLEN MR, URIE PM et al. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals BMC Med. 2008 Nov 6;6:34
- 12 LE VEN F, TRIBOUILLOY C, HABIB G et al. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry Eur J Echocardiogr. 2010 Dec 30
- 13 SOUZA R, HUMBERT M, SZTRYMF B et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):343-8
- 14 BOUTET K, FRACHON I, JOBIC Y Et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex Eur Respir J 2009; 33: 684-8.
- 15 SIMMONEAU G, HUMBERT M et SITBON O
Audition mission Information Mediator Assemblée Nationale 23 Février 2011

<http://www.lcp.fr/emissions/travaux-en-commission/vod/12406-audition-des-pneumologues-gerard-simmoneau-marc-humbert-et-olivier-sitbon/gerard-simmoneau-marc-humbert-et-olivier-sitbon>

16 WEISSMAN N-J, PANZA J-A, TIGHE JF et al.

Natural history of valvular regurgitation, One year after discontinuation of Dexfenfluramine therapy

Ann Intern Med 2001; 134; 264-73

17 GUEFFET JP, PIRIOU N, TROCHU JN. Valvular heart disease associated with benfluorex. Arch Cardiovasc Dis. 2010 May;103(5):342-312

18 SHIVELY BK, ROLDAN CA, GILL EA et al. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine Circulation. 1999 Nov 23;100(21):2161-7

19 NKOMO VT, GARDIN JM, SKELTON TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study Lancet. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11