Des valvulopathies d'origine médicamenteuse dans l'angle mort des cardiologues

- **L'exposition au *benfluorex* (Mediator°), commercialisé en France de 1976 à fin 2009, a causé des centaines de morts, notamment par valvulopathie.**

- **Très peu de valvulopathies liées à Mediator° ont été notifiées avant son retrait du marché français. De nombreuses valvulopathies que l'on sait aujourd'hui liées à Mediator° avaient pourtant été décelées avant fin 2009.**

- **Avant le retrait de Mediator°, de nombreux cardiologues ont imputé ces valvulopathies médicamenteuses à d'autres causes, notamment rhumatismales. Pourtant, ces dernières étaient devenues très rares en France depuis longtemps.**

- **Les effets probables puis avérés sur les valves cardiaques de la prise de Mediator° ont été tardivement communiqués aux soignants par la firme Servier et l'Agence française du médicament.**

- **Pendant des décennies, les valvulopathies médicamenteuses n'ont pas été spécifiquement décrites dans les manuels de cardiologie. Les valvulopathies liées à la prise d'anorexigènes amphétaminiques proches de Mediator° avaient pourtant fait l'objet de publications dans la presse scientifique à partir de la fin des années 1990.**

L'exposition au *benfluorex* (Mediator°), commercialisé en France de 1976 à 2009, a fait des milliers de victimes, dont des centaines de morts, par hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et/ou atteinte des valves cardiaques (1). Ce désastre a été révélé grâce à la ténacité d'une pneumologue de Brest, Irène Frachon (1,2). À l'exception notable de quelques cardiologues, dont le docteur Chiche à Marseille, les cardiologues dans leur ensemble n'ont joué aucun rôle important dans cette révélation, alors qu'ils étaient en première ligne pour diagnostiquer les valvulopathies à l'échocardiographie (2,3). Lors d'un diagnostic de valvulopathie, dans quelle mesure les cardiologues ont-ils envisagé un lien avec la prise de *benfluorex* ?

Des valvulopathies médicamenteuses imputées à tort à d'autres causes

Des valvulopathies en lien avec la prise de *benfluorex* ont bien été diagnostiquées avant son retrait du marché fin 2009, mais elles ont alors été imputées à d'autres causes. C'est ce que suggère la chronologie des 6 743 observations de valvulopathie en lien avec la prise de *benfluorex* notifiées auprès du système de pharmacovigilance et des firmes (4). Ainsi, parmi plus de 2 800 diagnostics de valvulopathie établis avant 2010 et liés par la suite au *benfluorex*, 30 seulement ont fait l'objet avant cette date d'une notification mentionnant ce médicament (3,4).

Pas de lien avec le benfluorex envisagé par de nombreux cardiologues. Une thèse en histoire et sociologie des sciences a été en partie consacrée à la pratique des cardiologues prenant en charge des patients exposés au *benfluorex*, à partir d'une enquête auprès de cardiologues de France, interrogés entre 2012 et 2015 (**a**)(2). Cette étude, qualitative, ne s'appliquait pas à un échantillon représentatif de l'ensemble des cardiologues de France. Environ deux tiers des 173 cardiologues ayant répondu dans le cadre de cette thèse disent avoir reçu, selon leurs souvenirs, des patients prenant du *benfluorex* avant la révélation publique du désastre. La majorité de ces cardiologues n'ont jamais évoqué de lien avec un médicament en cas de valvulopathie détectée avant 2009, année du retrait du marché français de Mediator° et des autres spécialités à base de *benfluorex*. D'ailleurs, peu de cardiologues ont évoqué spontanément la prise d'un médicament en général comme cause possible de valvulopathie (2).

L'origine rhumatismale préférentiellement retenue par les cardiologues. Lors de la détection de valvulopathies avant 2009-2010, les cardiologues interrogés pour cette thèse ont qualifié la valvulopathie de rhumatismale, c'est-à-dire secondaire à un rhumatisme articulaire aigu (RAA), trois fois plus souvent que médicamenteuse (2). « *Avant 2009, voire jusqu'à ce jour* », selon une publication dans une revue spécialisée en cardiologie en 2014, les cardiologues ont souvent conclu à tort à une origine rhumatismale plutôt que mé-

***a-** L'auteure de la thèse a adressé un questionnaire à plus de 4 000 des 6 000 cardiologues en exercice entre 2012 et 2015. Elle a obtenu et inclus dans sa thèse 173 réponses complètes, dont 72 recueillies en 2012 et 101 en 2014-2015 (réf. 2).*

Téléchargé sur prescrire.org le 18/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

dicamenteuse des valvulopathies observées, et, en cas d'opération, des descriptions chirurgicales des valves extraites faisaient référence à « *l'hypothétique RAA* » (5). Marie-Christine Malergue, cardiologue membre depuis 2014 du Collège d'experts *benfluorex* de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam), indique ainsi qu'elle était préalablement « *convaincue que ces valvulopathies* [liées à Mediator°] *étaient dégénératives (ce qui ne veut pas dire grand-chose) ou plus fréquemment rhumatismales* » (2,6).

Rhumatisme articulaire aigu : pourtant devenu rare dans les pays riches. Le RAA a décliné depuis la Seconde guerre mondiale dans les pays riches (5). En 1990, *Prescrire* rapportait que le RAA autochtone « *a pratiquement disparu en France* » (7). La part de l'origine rhumatismale parmi les causes de valvulopathie a nettement régressé depuis les années 1970 (2). À l'opposé, l'incidence des valvulopathies médicamenteuses a augmenté à partir des années 1960, notamment suite à la mise sur le marché des anorexigènes amphétaminiques (2,5,6).

Il a été calculé, après la révélation publique du désastre Mediator°, que, pour une personne née en France en 1960 et exposée au *benfluorex*, la probabilité qu'une valvulopathie soit d'origine rhumatismale était inférieure à 0,2 % (8). Selon une publication de 2013, une cause rhumatismale d'une valvulopathie ne peut raisonnablement être retenue qu'en cas d'antécédent d'épisode avéré de RAA, en général dans l'enfance (9).

Des valvulopathies médicamenteuses rapportées dès les années 1960. Au procès Mediator°, il est notamment reproché à la firme Servier d'avoir dissimulé certains effets indésirables du médicament, et à l'Agence française du médicament de ne pas avoir communiqué ces effets aux patients et aux soignants, et d'avoir tardé à retirer du marché ce médicament (10). Malgré ce manque d'informations spécifiques sur le *benfluorex*, évoquer une valvulopathie médicamenteuse était possible et pouvait être justifié.

En effet, un lien entre des valvulopathies et un médicament, à savoir un antimigraineux dérivé de l'ergot de seigle (le *méthysergide*), avait été évoqué pour la première fois dans une publication dans les années 1960 (6). La première publication signalant un lien entre valvulopathies et fenfluramines date de 1997 (2,6). Cette année-là, des valvulopathies en lien avec la prise de *fenfluramine*, en association avec la *phentermine*, ont été rapportées dans le *New England Journal of Medicine* (2,6). La même année, les autorisations de mise sur le marché (AMM) de la *dexfenfluramine* et de la *fenfluramine*, de la firme Servier, suspectées de porter atteinte aux valves cardiaques, ont été suspendues en France et retirées aux États-Unis d'Amérique (2,11).

Dans les années 1970, le *benfluorex*, commercialisé par la même firme Servier sous le nom de Mediator°, a été décrit comme chimiquement proche de la *fenfluramine* (12,13). Dans les années 1990, *Prescrire* a fait état de sa proximité chimique avec la *fenfluramine* et la *dexfenfluramine* (14). En 2003, *Prescrire* a rapporté la publication d'une observation détaillée d'une valvulopathie liée au *benfluorex* en Espagne (15). En 2006, *Prescrire* s'est étonné qu'un bilan de pharmacovigilance français de 2005 sur le *benfluorex* n'ait pas porté sur les valvulopathies, alors que « *le benfluorex est proche de la fenfluramine avec laquelle des valvulopathies ont été observées* » (16).

Différences de connaissances et de prescriptions de Mediator° selon les cardiologues. Parmi les cardiologues interrogés dans le cadre de la thèse citée plus haut, certains ignoraient l'indication mentionnée dans l'AMM de Mediator° : principalement adjuvant au traitement du diabète. Plus des trois quarts des cardiologues interrogés ont cité le diabète, mais un quart d'entre eux ont indiqué le surpoids comme indication, alors qu'il s'agissait en fait d'une utilisation hors-autorisation de mise sur le marché. Peu de cardiologues ont déclaré l'avoir prescrit. Douze cardiologues interrogés ont dit n'avoir pas su que la *dexfenfluramine*, proche de Mediator°, avait été retirée du marché en 1997 (2).

Cette méconnaissance n'était pas commune à tous les cardiologues interrogés. Environ un tiers d'entre eux ont mis fin avant 2009 à au moins une prescription de *benfluorex* en raison d'une inefficacité et d'un danger potentiel, de la proximité avec Isoméride°, ou encore après avoir lu *Prescrire* (2). La thèse ne précise pas si ces cardiologues en particulier ont notifié, ni même détecté, une valvulopathie en lien avec le *benfluorex*.

Cette possibilité de suspecter le médicament en cas de valvulopathie avant fin 2009 est aussi illustrée par la première observation d'une valvulopathie en lien avec le *benfluorex* seul, notifiée en pharmacovigilance à Marseille par le cardiologue Georges Chiche en 1999, ou encore par la première publication, en 2006, d'un cas de valvulopathie en lien avec Mediator°, notifié au Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse (lire aussi les témoignages au procès Mediator° de Georges Chiche et Irène Frachon p. 232-233) (1à3).

Les causes de l'invisibilité de l'origine médicamenteuse des valvulopathies

La cardiologue Marie-Christine Malergue, experte auprès de l'Oniam, qualifie d'« *errances diagnostiques* » sa propre difficulté à imputer, par le passé, une valvulopathie à un médicament (6). Commune à d'autres cardiologues, cette difficulté s'explique par des facteurs généraux, comme les lacunes de formation de tous les médecins en pharmacologie, la banalisation de la prise de Mediator° lors de sa

Téléchargé sur prescrire.org le 18/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

commercialisation, ou encore la dissimulation, dont doit répondre la firme Servier au tribunal, de la nature réelle de ce médicament (6,17). Mais certaines explications se rapportent plus précisément à la spécialité cardiologique et aux pratiques individuelles de formation des cardiologues.

Une description tardive des valvulopathies médicamenteuses dans les manuels. L'auteure de la thèse indique que, pendant une quarantaine d'années, à la lecture des manuels de cardiologie qu'elle a étudiés, les cardiologues n'ont pas pu apprendre à distinguer les valvulopathies rhumatismales des valvulopathies médicamenteuses (2). Dans les manuels disponibles avant 2009, les signes qui seront ultérieurement considérés comme spécifiques aux valvulopathies médicamenteuses ont d'abord été décrits comme relevant des valvulopathies rhumatismales, puis présentés comme des éléments s'approchant des valvulopathies rhumatismales (2,5,6).

Des cardiologues décrivent eux-mêmes « *un savoir académique biaisé* » par le passé (5). À titre d'illustration, Marie-Christine Malergue, décrivant le savoir transmis par les « *maîtres* » de la discipline, cite « *la phrase célèbre du professeur Acar* : "*la fusion du rétrécissement mitral est la signature du RAA" (…) donc toutes les maladies mitrales avec fusion commissurale étaient des maladies rhumatismales, jusqu'à ce que l'on découvre que les valvulopathies mitrales médicamenteuses donnaient également des fusions commissurales* » (6).

Les valvulopathies médicamenteuses n'étaient donc pas décrites spécifiquement dans les manuels de cardiologie, alors même que l'échocardiographie, méthode de choix pour repérer une valvulopathie, se développait et s'améliorait dans les années 1970-90 (2,5). Les cardiologues ont continué à interpréter les valvulopathies médicamenteuses qu'ils observaient à l'échographie comme la variation d'une maladie autrefois fréquente (les valvulopathies rhumatismales), et non comme l'émergence d'une nouvelle affection s'avérant être liée à la prise d'un médicament (2).

Des signes échocardiographiques spécifiques à connaître. Une autre difficulté tient au fait que les valvulopathies rhumatismales et médicamenteuses partagent certaines similitudes, et que les signes de valvulopathie médicamenteuse « *ne sont pas toujours décelables par échocardiographie transthoracique* » (2,5,6,8). Il existe toutefois des différences échocardiographiques entre les valvulopathies rhumatismales et médicamenteuses. Selon Marie-Christine Malergue, après un nécessaire temps d'apprentissage, « *les aspects* [d'une valvulopathie liée à Mediator°] *deviennent avec le temps bien spécifiques et assez facilement identifiables* » (**b**)(6).

C'est après 2009 que les éléments de description des valvulopathies d'origine médicamenteuse ont été présentés comme spécifiques dans les manuels de cardiologie (2). Ceux datés de 2012 et 2014 consultés par l'auteure de la thèse évoquent les valvulopathies médicamenteuses et le *benfluorex* parmi les médicaments en cause. Ils contribuent à une standardisation tardive des connaissances sur les valvulopathies médicamenteuses liées au *benfluorex*. Ces connaissances ont aussi été diffusées, seulement après la révélation publique du désastre, par la Société française de cardiologie et la Haute Autorité de santé (2).

Des publications scientifiques non vues ou non mémorisées. Diverses raisons ont été avancées pour expliquer la méconnaissance des valvulopathies médicamenteuses. Les publications de cas de valvulopathies en lien avec les fenfluramines dans le *New England Journal of Medicine* en 1997 et 1998 seraient passées « *relativement inaperçues* » en France, du fait du retrait des fenfluramines du marché mondial de façon immédiate après ces publications (2,5,6,11).

Une autre raison avancée est que les soignants ont surtout retenu le risque important d'HTAP lié aux amphétaminiques anorexigènes, plus que celui d'atteinte des valves (5,6). Ce risque d'HTAP avait été mis en évidence plus anciennement, dès les années 1960-70 avec l'*aminorex* (non commercialisé en France), avant d'être décrit dans les années 1990 avec la *dexfenfluramine* et la *fenfluramine* (6).

Une autre raison tient peut-être au fait que, selon leurs déclarations à l'auteure de la thèse, de nombreux cardiologues ne lisaient pas souvent des revues médicales ou scientifiques (**c**)(2).

Une formation individuelle souvent sous influence. Un grand nombre de cardiologues interrogés ont déclaré s'être informés souvent ou très souvent dans les revues médicales distribuées gratuitement par les firmes pharmaceutiques (2). De plus, ils ont été nombreux à avoir eu souvent recours aux firmes pour leur formation. Moins d'une vingtaine sur les 173 qui ont répondu ont déclaré ne jamais recourir à un financement offerts par les firmes. De très nombreuses participations à des congrès étaient financées par des firmes (2).

b- *La cardiologue Marie-Christine Malergue cite plusieurs aspects spécifiques, à l'échocardiographie, d'une valvulopathie liée à Mediator° : « restriction des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire mitral, aspect épaissi et ourlé des sigmoïdes aortiques, fuite aortique centrale avec defect diastolique des sigmoïdes, aspect des feuillets mitraux en "baguette de tambour", fusion commissurale, rares calcifications (…). L'analyse anatomo-pathologique d'une valve extraite, rarement disponible, est le gold standard pour affirmer l'origine médicamenteuse d'une valvulopathie (…) fibrose endocardique des feuillets et des cordages, architecture valvulaire préservée, couche de fibrose (…) comme si la valve avait été plongée dans de la colle… » (réf. 6).*

c- *Début 1998, selon l'Agence française du médicament, « seuls quelques cas d'insuffisances valvulaires gauches, le plus souvent modérées » liés à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine avaient été rapportés. Pourtant, en Belgique, 30 cas ont été rapportés entre fin 1994 et mi-1997. Prescrire a soulevé en 1998 l'hypothèse qu'en France des cas avaient été confondus avec une atteinte rhumatismale (réf. 23).*

Téléchargé sur prescrire.org le 18/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

L'influence des firmes sur les cardiologues ne constitue pas le sujet central de la thèse (2). Cependant, le lien entre les avantages offerts par les firmes aux professionnels de santé et leurs décisions étant établi, il est justifié d'évoquer les influences comme une des explications de l'absence de perception des premières alertes sur les valvulopathies médicamenteuses, et sur celles liées au *benfluorex* en particulier (2,18à20).

Se doter de sources d'information fiables et penser aux causes médicamenteuses

La quasi-totalité des cardiologues interrogés dans le cadre de la thèse ont dit s'être enquis auprès des patients de leurs traitements médicamenteux (2). Mais, en cas de valvulopathie, ils ont rarement suspecté une cause médicamenteuse. Certes, le nombre de valvulopathies notifiées en lien avec le *benfluorex* laisse penser que chaque cardiologue a été amené à recevoir peu de patients souffrant d'une valvulopathie liée à ce médicament. Mais l'attribution massive de ces valvulopathies à une autre cause jugée par eux probable pose problème et révèle un "angle mort" de la profession à l'époque.

Des patients exposés trop longtemps. La non-reconnaissance du lien entre valvulopathie et Mediator° a eu pour conséquences l'absence de notification des dégâts, la lenteur de réaction des organismes de pharmacovigilance, et une durée d'exposition prolongée des patients à ce médicament (2). Selon le bilan des valvulopathies liées au *benfluorex* rapportées jusqu'en 2015, pour 1 861 patients, soit 29 % du total des notifications analysées, l'exposition au *benfluorex* a été poursuivie après le diagnostic de valvulopathie. Pour la moitié d'entre eux, cela a représenté au moins 27 mois d'exposition supplémentaires (4).

Depuis la révélation de ce désastre, l'évolution des connaissances publiées sur les valvulopathies médicamenteuses a conduit à une hausse du taux de dossiers de victimes de Mediator° reconnus par l'Oniam (**d**)(9,6,21). Pourtant, de nombreux cardiologues interrogés entre 2012 et 2015, dans le cadre de la thèse sur le désastre du Mediator°, estimaient encore qu'il s'agissait d'une affaire médiatique exagérée, voire d'une affaire sanitaire exagérée (2).

Face à un trouble de santé, particulièrement sans cause connue, les soignants ont intérêt à évoquer et chercher systématiquement une cause toxique, notamment médicamenteuse, afin d'éviter, si possible, d'exposer plus longtemps le patient au médicament suspecté et de limiter ces effets délétères chez d'autres patients (22).

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

d- Une difficulté de reconnaissance de la maladie dans le cadre des demandes d'indemnisation des victimes persiste notamment dans les procédures judiciaires (réf. 2).

Noms commerciaux des médicaments en France F, Belgique B et Suisse CH

dexfenfluramine – **F B CH** ex-ISOMERIDE°

fenfluramine – **F** ex-PONDERAL° ; **B** ex-PONDERAL°, ex-FENTRATE RETARD° ; **CH** ex-ADIPOMIN°, ex-PONFLURAL°

méthysergide – **F** ex-DESERNIL SANDOZ° ; **B** ex-DESERIL° ; **CH** ex-DESERNIL RETARD°

phentermine – **F** ex-LYNIL° ; **B** ex-IONAMIN° ou autre ; **CH** ex-IONAMINE° ou autre

Extraits de la veille documentaire Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Désastre du Mediator° : beaucoup de temps perdu et de vies gâchées" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (432) : 782-784.

2- Lellinger S "Innovation thérapeutique et accident médicamenteux. Socio-genèse du scandale du benfluorex (Mediator°) et conditions de reconnaissance d'une pathologie émergente : les valvulopathies médicamenteuses" Thèse Épistémologie et histoire des sciences et des techniques, Strasbourg, 2018 : 554 pages.

3- Bensadon AC et coll. "Enquête sur le Mediator°. Rapport définitif" IGAS 2011 : 261 pages.

4- ANSM "Mediator, Benfluorex Mylan, Benfluorex Qualimed. Valvulopathies. Suivi national de pharmacovigilance. Bilan des cas rapportés jusqu'au 30 avril 2015" 23 novembre 2015 : 18 pages.

5- Ennezat PV et coll. "Les valvulopathies médicamenteuses. Une cause d'essoufflement d'origine cardio-vasculaire passée inaperçue durant trente-trois ans" *Cardiologie Cardinale* 2014 ; **8** (67) : 219-232.

6- Malergue MC "La réflexion de l'expert dans la détermination de l'imputabilité : à propos de l'expérience à l'Oniam collège benfluorex" mémoire de Diplôme universitaire Réparation juridique du dommage corporel 2017 : 62 pages.

7- Prescrire Rédaction "Médecine pratique. Le "come back" du RAA" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (99) : 368.

8- Prescrire Rédaction "Benfluorex : sténoses aortiques et mitrales aussi" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (401) : 186.

9- Nicot P et coll. "À propos de l'expertise des dossiers benfluorex (Mediator° et génériques)" *Presse Med* 2013 ; **42** (4 pt 1) : 411-418.

10- Prescrire Rédaction "La firme Servier et l'Agence française du médicament devant le tribunal" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (431) : 700-701.

11- Prescrire Rédaction "Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (178) : 750-751.

12- Prescrire Rédaction "Le benfluorex démasqué dès 1977 dans la revue Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (434) : 946-947.

13- Pradal H "Dictionnaire critique des médicaments" 1978-1979 Éditions du Couloir de Gaube 1978 : 610-611.

14- Prescrire Rédaction "Benfluorex antidiabétique ?" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (173) : 326-328.

15- Prescrire Rédaction "Les amphétaminiques "cachés" : du sevrage tabagique au diabète" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 677-679.

16- Prescrire Rédaction "Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et troubles neuropsychiatriques" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 427.

17- Prescrire Rédaction "Affaire Mediator° : en sortir par le haut" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 220-221.

18- Prescrire Rédaction "Formation : le financement par les firmes n'a-t-il aucune influence ?" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (341) : 235-236.

19- Prescrire Rédaction "Le repas : un cadeau particulièrement influent" *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (416) : 456-462.

20- Prescrire Rédaction "Petits cadeaux : des influences souvent inconscientes, mais prouvées" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (335) : 694-696.

21- "Mediator° : compétence échocardiographique renforcée à l'Oniam et prise de conscience historique de cardiologues de renom" Dépêche APMNews du 21 novembre 2014 : 3 pages.

22- Prescrire Rédaction "Et si c'était le médicament ? Toujours se poser la question" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 586-589.

23- Prescrire Rédaction "Anorexigènes : gérer le risque de valvulopathie et d'endocardite (suite)" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (183) : 280-281.

Téléchargé sur prescrire.org le 18/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement