



## Avec plus de recul

# benfluorex pour quoi faire ?

Le *benfluorex*, Mediator<sup>o</sup> des laboratoires Biopharma (du groupe Servier), est commercialisé en France depuis 1976, sous forme de comprimés dosés à 150 mg (a). Chimiquement, le *benfluorex* est proche d'autres substances anorexigènes (b)(1). En France, le *benfluorex* possède deux indications officielles. Nous avons revu récemment, "avec plus de recul", son dossier d'évaluation dans l'indication "traitement adjuvant du diabète avec surcharge pondérale", pour conclure que ses effets limités (sur des critères intermédiaires) ne justifiaient pas sa prescription chez les diabétiques (2).

La deuxième indication officielle du *benfluorex* concerne les hypertriglycéridémies (lire en encadré ci-contre). Elle suscite régulièrement des demandes de la part de lecteurs de la revue, parfois soumis par certains visiteurs médicaux à une promotion intensive. En réalité, la question primordiale qui se pose est la suivante : chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie, est-il démontré que le *benfluorex* possède des effets bénéfiques sur les seuls critères cliniquement pertinents, la morbidité cardiovasculaire et la mortalité, chez les patients sans antécédents (prévention primaire) et/ou avec antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire) ?

Une conférence de consensus aux États-Unis d'Amérique a été consacrée à l'hypertriglycéridémie (3). Selon cette conférence, seules les hypertriglycéridémies importantes justifient une prise en charge thérapeutique ayant pour but non seulement de réduire l'hypertriglycéridémie, mais surtout de diminuer les taux de LDL-cholestérol et d'augmenter ceux de HDL-cholestérol ; les liens de causalité entre fractions du cholestérol et morbidité cardiovasculaire étant mieux établis que pour la triglycéridémie. Le traitement

de première intention d'une hypertriglycéridémie est fondé sur l'hygiène de vie (suppression du tabac et de l'alcool, lutte contre la sédentarité) et le régime alimentaire (apport plus important en poissons gras). Selon cette conférence de consensus américaine, les médicaments ne sont utiles qu'en seconde intention (3).

Les hypolipémiants permettant une réduction marquée des hypertriglycéridémies sont les fibrates, les dérivés de l'acide nicotinique et l'huile de chair de poisson (Maxepa<sup>o</sup>) (c)(3,4). Le *gemfibrozil* (Lipur<sup>o</sup>), un fibrate, est le seul de ces médicaments pour lequel un effet préventif, sur des critères cliniques, ait été démontré lors d'un essai ►►

.....  
a- En Europe, le *benfluorex* est également commercialisé en Espagne, en Grèce, en Italie, au Luxembourg, au Portugal et en Suisse (réf.1). Le *benfluorex* n'est commercialisé dans aucun pays anglosaxon et du Nord de l'Europe.

b- En France, le *benfluorex* est bizarrement classé. Il n'est pas officiellement classé parmi les anorexigènes pour ce qui concerne les spécialités : de ce fait, Mediator<sup>o</sup> ne fait pas l'objet d'une prescription restreinte. Cependant, un arrêté du 25 octobre 1995 (Journal Officiel du 31 octobre 1995 : 15 937) inclut le *benfluorex* dans une liste de substances qui ne doivent pas être incorporées dans des préparations magistrales et cette liste ne comporte que des anorexigènes. Par ailleurs, le suffixe "orex" est attribué aux dénominations communes internationales des substances anorexigènes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (réf. 1), et le *benfluorex* figure dans la liste des substances dopantes, dans le groupe des "amphétamines et autres excitants" (Dictionnaire Vidal édition 1997, page 6).

c- Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (alias statines) ont un effet modeste sur la triglycéridémie.

- .....  
1- "Benfluorex<sup>o</sup>" Micromedex 31/03/1996 ; 87 : 9 pages.  
2- "Benfluorex antidiabétique ?" *Rev Prescr* 1997 ; 17 (173) : 326-328.  
3- NIH consensus development panel on triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease "Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease" *JAMA* 1993 ; 269 (4) : 505-510.  
4- "Lipid regulating agents". In : "Martindale - The Extra Pharmacopoeia" 31<sup>st</sup> ed., The pharmaceutical Press, London 1996 : 1299-1302.

## MEDIATOR<sup>o</sup>

### comprimés

**150 mg** de chlorhydrate de *benfluorex* par comprimé  
30 comprimés (blancs) ..42,90 F

Séc. Soc. 65 % et collect.  
Liste I

Lab. Biopharma

### hypolipémiant ?

#### Indication officielle dans les dyslipidémies :

« Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies. La poursuite du régime est toujours indispensable. Remarque : l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée ».

#### Posologie officielle recommandée :

« 3 comprimés par jour ».



MEDIATOR<sup>o</sup>

► chez des patients ayant une hypertriglycéridémie (d)(3,5). L'activité en termes de morbidité cardiovasculaire du *benfluorex* est-elle démontrée ? Sinon, a-t-il au moins été comparé aux autres hypotriglycéridémiants sur des critères intermédiaires : taux de triglycérides et taux de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL, chylomicros) ?

Pour répondre à ces questions, nous avons examiné le dossier d'évaluation clinique du *benfluorex* (e).

**Des essais cliniques de mauvaise qualité, le plus souvent ininterprétables**

Le dossier d'évaluation clinique du *benfluorex* dans les hypertriglycéridémies est de mauvaise qualité méthodologique.

**Essais versus placebo : pas de preuve convaincante d'un éventuel effet.** Le *benfluorex* a été comparé au placebo dans une dizaine d'essais cliniques, pour la plupart publiés, mais de manière souvent imprécise (6 à 11). Ces essais ont inclus de 7 à 50 patients souffrant de diverses pathologies (surcharge métabolique, hyperlipémie, obésité avec ou sans perturbations glucidiques) traités en groupes parallèles ou selon la technique de l'essai croisé, pendant une durée de 7 à 50 jours. L'interprétation de ces essais est difficile dans la mesure où la plupart d'entre eux présentent des biais méthodologiques majeurs. En fin de traitement, cinq essais mettent en évidence une différence statistiquement significative entre le *benfluorex* et le placebo sur la triglycéridémie ; cinq essais ne mettent pas en évidence de différence entre le *benfluorex* et le placebo sur ce même critère.

**Essais versus autre hypolipémiant ininterprétables.** Trois essais *benfluorex* versus autre hypolipémiant ont été publiés de manière détaillée (12,13,14). Deux de ces essais ont comparé le *benfluorex* au *clofibrate* (Lipavlon<sup>o</sup>) chez des patients ayant une hypertriglycéridémie (au moins 1,5 g/l) et/ou une hypercholestérolémie (cholestérolémie supérieure à 2,5 g/l) (f). Le premier essai a été réalisé en simple aveugle (g) chez 40 patients (12). Si la triglycéridémie totale a davantage diminué sous *benfluorex* (52,7 % versus 38,5 % en moyenne ; p<0,001), ce résultat est ininterprétable pour au moins deux raisons majeures : tout d'abord, 15 patients sur 20 ont reçu, avec 1,5 g/jour, une dose insuffisante de *clofibrate* (h) ; d'autre part, le recrutement des malades a été très hétérogène (le groupe *clofibrate* comportait davantage de patients

ayant une hyperlipidémie de type II b et moins de patients ayant une hyperlipidémie de type IV que le groupe *benfluorex* (i)).

Le second essai réalisé chez 28 patients est tout aussi ininterprétable (13) : l'absence de précision dans le compte rendu incite à penser que cet essai n'a pas été réalisé en aveugle ; la dose quotidienne de *clofibrate* est sans doute insuffisante pour un certain nombre de patients ; la répartition des patients entre les divers types de dyslipidémies est mal précisée.

Le troisième essai clinique a inclus 28 patients diabétiques de type 2 traités durant 1 mois soit par *benfluorex* (450 mg/jour), soit par *fénofibrate* (300 mg/jour) (Fénofibrate MSD<sup>o</sup>, Lipanthyl<sup>o</sup> micronisé, Sécalip<sup>o</sup>), soit par *béza-fibrate* (600 mg/jour) (Béfizal<sup>o</sup>) (14). Le compte rendu de cet essai ne mentionne aucune analyse statistique intergroupes, et de toute façon, il paraît illusoire de mettre en évidence des différences à partir d'un effectif aussi limité.

Chez des patients porteurs d'une hypertriglycéridémie, on ne dispose d'aucun essai

.....  
d- Il s'agit de l'essai dit "Helsinki heart study". Dans cet essai, bien que le gemfibrozil ait réduit de 35 % la triglycéridémie, son effet protecteur cardiovasculaire a été attribué à ses effets sur les fractions du cholestérol (réf. 5).

e- Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi continu et prospectif des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de référence en pharmacologie clinique (Martindale The Extra Pharmacopoeia etc.). Nous avons consulté sur CD-Rom les bases de données Medline (1966-septembre 1997), Embase Drugs and Pharmacology (1991-juin 1997) et Cochrane (1997, issue 3), et interrogé par minitel, pour la dernière fois le 18 octobre 1997, les bases de données Pascal et EMC. Par ailleurs, les laboratoires Servier nous ont communiqué divers documents publiés et non publiés. Deux membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), le Boletín Terapeutico Andaluz et Informacion sui Farmaci, nous ont aussi communiqué les documents en leur possession.

f- Dans ces essais, les patients ont été traités, en groupes parallèles, durant 2 mois, soit par *benfluorex* (450 mg/jour en 3 prises), soit par *clofibrate* (1 500 mg/jour en 3 prises).

g- Le compte rendu ne précise pas qui du médecin ou des patients était "aveugle".

h- Ces patients avaient un poids supérieur ou égal à 65 kg, et dans ce cas la posologie officielle recommandée du *clofibrate* est 2 g/jour.

i- Les auteurs de l'essai rapportent dans leur compte rendu que la probabilité de réponse au traitement pharmacologique est plus élevée en cas de dyslipidémie de type IV qu'en cas de dyslipidémie de type IIb.

.....  
5- Hulley SB et Avins AL "Asymptomatic hypertriglyceridaemia" *Br Med J* 1992 ; 304 : 394-396.

6- Miller DS et coll. "A study of the energy and biochemical status of obese and non-obese students treated with 780SE" *Postgrad Med J* 1975 ; 51 (suppl. 1) : 117-120.

7- Institut de recherches internationales Servier "S780 - benfluorex - brochure pour investigateur" version n°1 du 30 mai 1996 (non publiée) ; 61 pages.

8- Krzentowski G et coll. "Effet du benfluorex sur le devenir métabolique d'une surcharge glucosée orale chez le patient obèse avec tolérance au glucose diminuée" *Thérapie* 1979 ; 34 : 445-455.



N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

**Chez des patients ayant une hypertriglycéridémie, aucun des trois essais cliniques benfluorex versus fibrate n'est interprétable en raison de biais méthodologiques. Les effets indésirables du benfluorex sont fort mal connus. Au terme de 20 ans de commercialisation, il n'y a toujours aucune raison de prescrire le benfluorex, son autre indication officielle (chez les diabétiques) étant tout aussi mal évaluée.**

évaluant les effets du *benfluorex* sur des critères cliniques.

Nous avons souligné dans un article récent, l'absence de données claires et indépendantes sur les effets indésirables du *benfluorex* (1). Nous n'avons pas recueilli d'éléments nouveaux susceptibles de modifier ce constat.

Ni le profil des effets indésirables du *benfluorex*, ni leur fréquence ne sont connus avec précision.

Il n'y a actuellement aucune raison de traiter les patients ayant une hypertriglycéridémie avec le *benfluorex*. Le maintien sur le marché et la prise en charge de Mediator° par l'assurance maladie doivent être reconsidérés.

**MEDIATOR°**

©LRP

**Conclusion : aucune estimation sérieuse du rapport bénéfices/risques**

Le *benfluorex* (Mediator°) est chimiquement apparenté à certains anorexigènes. Son dossier d'évaluation clinique dans les hypertriglycéridémies est pauvre. Aucun essai clinique n'a été réalisé avec des critères d'évaluation cliniques de morbi-mortalité. Les essais versus placebo sont de petite taille, généralement de mauvaise qualité méthodologique, et leurs résultats sur la triglycéridémie sont contradictoires. Aucun des trois essais *benfluorex* versus fibrate n'est interprétable en raison de problèmes méthodologiques.

.....

9- Ranquin R "Effects of benfluorex on patients with endogenous hypertriglyceridemia" *Curr Med Res Opin* 1987 ; **10** : 521-526.

10- Di Martino G et coll. "Effects of benfluorex in obese patients with metabolic disorders" *Br J Clin Pract* 1989 ; **43** (6) : 201-208.

11- Bianchi R et coll. "Effects of benfluorex on insulin resistance and lipid metabolism in obese type 2 diabetic patients" *Diabetes Care* 1993 ; **16** (4) : 557-559.

12- Balestreri R et coll. "Effet thérapeutique comparé du benfluorex et du clofibrate dans les troubles métaboliques" *Gaz Med de France* 1982 ; **89** (14) : 1636-1644.

13- Di Perri T et Guerrine M "Etude comparative du benfluorex et du clofibrate dans les hyperlipoprotéinémies de type IIa, IIb, IV" *Acta Therapeutica* 1981 ; **7** : 335-343.

14- Sommariva D et coll. "Differential effects of benfluorex and two fibrate derivatives on serum lipoprotein patterns in hypertriglyceridemic type 2 diabetic patients" *Curr Ther Res* 1996 ; **40** (5) : 859-870.

DCI	Belgique	Suisse
<i>benfluorex</i>	-	MEDIAXAL°
<i>bézafibrate</i>	CEDUR° EULITOP°	CEDUR°
<i>clofibrate</i>	ATROMIDIN°	REGELAN°
<i>dexfenfluramine</i>	ISOMERIDE° (1)	ISOMERIDE° (1)
<i>fenfluramine</i>	PONDERAL° (1)	PONDERAL° (1)
<i>fenofibrate</i>	LIPANTHYL°	LIPANTHYL°
<i>huiles de poisson</i> (type Maxepa°)	-	TIMLIC° (2)

1- Spécialité aujourd'hui retirée du marché.  
2- Avec le statut de complément alimentaire mais pas de médicament.

**MINI-INDEX 1997**

L'index complet 1997 ne paraissant qu'en février 1998, cet index résumé permet le repérage des spécialités analysées dans le Rayon des Nouveautés (copies et compléments de gammes exclus), ainsi que les articles de la rubrique Vigilance, avant ce numéro 179.

**RAYON DES NOUVEAUTÉS**

**A**ctivir° 177-654, Alkérano° (NI) 175-493, Amlor° (NI) 175-475, Arolac° (NI) 178-723, Avaxim° 175-478

**B**eclojet° 171-158, Betaferon° 169-5, Bondronat° 178-731

**C**alcitonines (NI) 178-724, Carbocaïne° 178-729, Cardioxane° 174-410, Carnitine Arkopharma° 174-401, Cellcept° 171-170, Combivent° 174-396, Corvasal° I.V. 172-251

**D**aunoxome° 178-732, Deroxat° (NI) 171-153, Dynabac° 170-90

**E**lisor° (NI) 175-471, Eloxatine° 176-564, Enantone LP° 3,75 mg (NI) 172-245, Estraderm TTS° (NI) 171-166, Estréva° 175-480

**F**émara° 177-634, Flolan° 178-735, Fongarex° 175-473, Foradil° 170-86, Fozitec° (NI) 171-160, Fractal° 170-83

**G**enotonorm° (NI) 172-242, Gopten° (NI) 172-236

**H**oloxan° (NI) 176-566, Hycamtin° 178-727, Hyzaar° I.V. 176-554

**I**nnohep° 171-164, lopidine° 171-168, Isépaline° 169-16

**J**osir° 176-556, Justor° (NI) 178-715

**K**ytril° (NI) 170-96

**L**acrymaseptine° 178-714, Lamictal° 176-551, Lanzor° (NI) 173-319, Lescol° 170-83, Lomexin° 169-9

**M**axomat° (NI) 175-481, Mediator° (recul) 173-326, Métopirone° 177-649, Miltex° 177-643, Mobic° 173-321, Monoxyde d'azote 176-571, Mosil° 173-317

**N**eupogen° (NI) 171-173, Neutrexin° 174-405, Nizoral° (hors AMM) 172-248, Norditropine (NI) 172-242, Norprolac° 171-162, Novatrex° (NI) 173-311

**O**drik° (NI) 172-236, Ogast° (NI) 173-319, Omix° 176-556

**P**epcidac° 169-28, Physiotens° 174-402, Pneumo 23° (recul) 176-560, Prograf° 170-98, Prolair Autohaler° 169-11

**R**ecormon° (NI) 175-491, 177-649, Réopro° 169-13, Replens° 177-636, Requip° 178-711, Rilutek° 177-631, Ritaline° 174-391

**S**abril° (NI) 178-717, Sandostatine° (NI) 174-407, Stomédine° 169-28, Strepilspray Lidocaïne° 174-399

**T**axol° (NI) 173-331, Ticovac° 175-487, Tomudex° 173-329, Topalgic° 177-639 et 651, Transulose° 174-398, Twinrix° adultes 178-720

**V**asten° (NI) 175-471, Verutal° 172-234, Vesanoïd° 172-252, Virgan° 172-238, Voltarène° collyre (NI) 175-484

**Z**elitrex° 171-156, Zolof° 172-231, Zophren° (NI) 173-333

**VIGILANCE**

Anorexigènes (valvulopathies cardiaques graves) 178-750

Auto-piqueurs pour glycémie (transmission de l'hépatite C) 173-345

Baclofène (troubles neuropsychiques à l'arrêt brutal) 177-670

Benzbromarone (atteintes hépatiques) 171-189

Buprénorphine (Subutex°) (risques hépatiques et respiratoires) 174-429

Ceftriaxone (Rocéphine° I.V.) (accidents mortels) 175-506

Coumarine (hépatites) 174-426

Diphémanil méthylsulfate (risque cardiaque chez le nourrisson) 174-428

Dropéridol injectable (Droleptan°) (troubles du rythme cardiaque graves) 174-429 et 175-505

Embolie pulmonaire avec un produit à base de plantes 173-347

Glipizide LP (Ozidia°) (attention chez les sujets âgés) 173-347

Hypertension intracrânienne bénigne d'origine médicamenteuse 178-748

Inhibiteurs calciques (hyperplasie gingivale) 177-670

Interactions médicamenteuses : nouveautés 1997 176-588

Juvépirine° (retrait du marché) 174-429

Lamotrigine (Lamictal°) (réactions cutanées sévères) 174-429

Oméprazole (un bilan de ses effets indésirables) 169-38

18° Journées françaises de pharmacovigilance 170-103

Matérovigilance 171-188 et 174-428

Méningites aseptiques médicamenteuses 172-266

Méthotrexate (intoxication aiguë) 177-669

Métoclopramide (dystonies aiguës) 173-346

Minoxidil (hypertrichose par applications locales) 177-669

Nicorandil (ulcérations buccales) 176-558 et 177-671

Pédiculicides en aérosol (bronchospasme) 173-345

Terfénadine (Teldane°) (torsades de pointes) 174-427

Ticlopidine (Ticlid°) (effets indésirables hématologiques) 175-507

Torsades de pointes (en bref) 175-506