VIGILANCE

Benfluorex : combien de morts ?



En novembre 2009, le *ben-fluorex* (ex-Mediator°) a été retiré du marché français après 33 ans de commer-

cialisation sans bénéfice clinique démontré. Le *benfluorex* est un anorexigène apparenté à la *dexfenfluramine* (ex-lsomeride°), connue pour exposer à l'hypertension artérielle pulmonaire et aux valvulopathies (1,2).

En novembre 2010, l'Agence française des médicaments (Afssaps) a fait état d'une deuxième étude de l'assurance maladie qui a porté sur 303 000 assurés du régime général exposés au benfluorex en 2006. Le suivi a été de 4 ans (2006 à 2009) pour l'analyse des hospitalisations pour valvulopathies et 4,5 ans pour les décès (3). 597 patients ont été hospitalisés au moins une fois pour insuffisance valvulaire ou polyvalvulopathie, 50 % ont subi une intervention chirurgicale pour remplacement valvulaire et 64 sont morts, dont 33 après chirurgie cardiaque. 46 décès sont imputables à une valvulopathie. Le risque d'hospitalisation pour valvulopathie a diminué de manière importante deux ans après l'arrêt du benfluorex.

Il a été estimé, pour une exposition de 7 millions de personnes-années entre 1979 et 2009, qu'environ 500 décès ont été imputables au *benfluorex*. Le risque d'hospitalisation est apparu d'environ 0,5 pour 1 000 patients exposés (4). Le risque a été étudié pour un suivi de 5 ans, sans estimation à plus long terme. Une sous-estimation est possible du fait du codage hospitalier, de la non-prise en compte de certaines hypertensions artérielles pulmonaires, etc.

En pratique, pour les patients qui ont été exposés au *benfluorex*, mieux vaut être attentif aux symptômes et aux signes d'hypertension artérielle pulmonaire et d'atteinte valvulaire.

©Prescrire

afssaps.sante.fr consulté le 23 novembre 2010 : 1 + 19 pages.

4- Afssaps "Mediator" et ses génériques - recommandations concernant le dépistage d'atteintes valvulaires et le suivi des patients exposés au benfluorex - Lettre aux professionnels de santé" 2 décembre 2010. Site afssaps.sante.fr consulté le 3 décembre 2010 : 2 pages.

Dextropropoxyphène et troubles cardiaques : des données nouvelles



Fin 2010, l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) a fait état de nouvelles données concernant le *propoxy-*

phène, dénomination étatsunienne du dextropropoxyphène contenu dans Di-Antalvic° (ou autre) (1). Dans une étude randomisée, en double aveugle versus placebo durant 11 jours, des volontaires sains ont reçu du propoxyphène à doses croissantes, jusqu'à 900 mg (1).

L'intervalle QT a été allongé de 29,8 msec 7 heures après la dernière dose de 600 mg, et de 38,2 msec 2 heures après la dernière dose de 900 mg. Un allongement de plus de 20 msec est en général considéré associé à un risque substantiel d'arythmie. L'étude a été arrêtée du fait des premiers résultats.

Ces allongements observés chez des volontaires sains à des doses de l'ordre de 2 fois les doses quotidiennes maximales recommandées dans le résumé des caractéristiques de Di-Antalvic° sont cohérents avec les observations cliniques antérieures, notamment les décès britanniques (2,3). La pharmacocinétique du dextropropoxyphène fait prévoir une accumulation en cas d'insuffisance rénale et chez les patients âgés (3).

De bonnes raisons de plus d'apprendre à se passer du *dextropropoxyphène* d'ici son retrait du marché effectif en France (4).

©Prescrire

Buflomédil : encore trop d'accidents cardiaques et neurologiques mortels



Fin 2010, l'Agence française du médicament (Afssaps) a donné accès à un compte rendu de la Commission

nationale de pharmacovigilance de mars 2010 concernant le *buflomédil* (Fonzylane° ou autre), un vasodilatateur (1).

Le buflomédil est commercialisé depuis plus de 20 ans en France sans intérêt thérapeutique démontré. Il a des effets indésirables dose-dépendants neurologiques et cardiaques, parfois mortels, en particulier en cas de doses élevées ou inadaptées à l'insuffisance rénale (2,3).

Entre 2007 et 2009, 25 observations ont encore été notifiées : surtout des effets indésirables cardiaques et neurologiques (56 %), souvent en situation à risque (40 % des patients étaient insuffisants rénaux). 2 patients sont morts. Dans 60 % des cas, il n'y avait pas de notion d'utilisation contraire aux contreindications et à la posologie du résumé des caractéristiques (RCP).

S'y ajoutent 101 intoxications en 2007 et 2008, dont 3 décès. Dans 36 cas, l'intoxication a été due à une erreur médicamenteuse (1).

En 2006 déjà, ces effets indésirables, les situations à risques et l'absence de bénéfice clinique du *buflomédil* étaient connus (3). Plutôt que son retrait total du marché, il a été décidé de retirer le dosage fort (4). De 2006 à 2009, en France, la consommation de *buflomédil* a baissé de moitié environ, mais à l'évidence cela ne suffit pas à mettre les patients à l'abri (4). Combien de victimes faut-il encore aux firmes concernées et à l'Afssaps pour décider de cesser ce commerce ?

©Prescrire

¹⁻ Prescrire Rédaction "Benfluorex: valvulopathies, encore" *Rev Prescrire* 2010; **30** (316): 114.

²⁻ Prescrire Rédaction "Benfluorex : enfin retiré du marché!" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 13.

³⁻ Afssaps "Mediator" (chlorhydrate de benfluorex) - Études sur les données de remboursement de l'Assurance maladie (SNIIRAM)" 16 novembre 2010 + Weill A et coll. "Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès" 28 septembre 2010. Site

¹⁻ U.S. FDA "FDA drug safety communication: FDA recommends against the continued use of propoxyphene" 19 novembre 2010. Site www.fda. gov consulté le 24 novembre 2010: 3 pages.

²⁻ Afssaps "Médicaments contenant du dextropropoxyphène: nouvelles données américaines concernant le risque cardiaque chez des volontaires sains -Communiqué" 22 novembre 2010. Site afssaps. sante.fr consulté le 23 novembre 2010: 3 pages.

³⁻ Prescrire Rédaction "Paracétamol + dextropropoxyphène : retrait programmé du marché britannique" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 197.

⁴⁻ Prescrire Rédaction "Dextropropoxyphène : réussir à s'en passer, et à mieux soigner" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 683-686.

¹⁻ Afssaps "Commission nationale de pharmacovigilance, compte rendu de la réunion du mardi 30 mars 2010. Buflomédil: suivi national de pharmacovigilance et de toxicovigilance" 25 mai 2010. Site afssaps.sante.fr consulté le 22 novembre 2010: 4 pages.

²⁻ Prescrire Rédaction "Buflomédil : encore des convulsions et des troubles cardiaques" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 667.

³⁻ Prescrire Rédaction "Retrait du marché du buflomédil 300 mg : encore une demi-mesure" *Rev Prescrire* 2007 : **27** (279) : 20.

⁴⁻ Caisse nationale d'assurance maladie "Statistiques et publications. Medic'am 2004-2009. Buflomedil" Site www.ameli.fr consulté le 28 novembre 2010 : 12 pages.