

Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et valvulopathies, encore



Le *benfluorex* (Mediator[®]) est un amphétaminique anorexigène dérivé de la *fenfluramine* (ex-Ponderal[®]). Il est vendu en France depuis plus de 30 ans malgré une balance bénéfices-risques nettement défavorable : pas de données probantes en terme de morbidité, et des effets indésirables graves neuropsychiques et cardiovasculaires (1).

Des cliniciens français ont publié, en mars 2009, 5 nouveaux cas d'hypertension artérielle pulmonaire et un cas de valvulopathies cardiaques liés au *benfluorex* (2).

5 femmes âgées de 50 ans à 57 ans, diabétiques, avaient pris du *benfluorex* le plus souvent pendant plusieurs années quand les premiers symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire sont apparus. Les 5 patientes ont souffert d'une hypertension artérielle pulmonaire de classe III, c'est-à-dire entraînant une gêne dans les activités quotidiennes (2). Une seule patiente avait été exposée à un autre anorexigène (la *dexfenfluramine* (ex-Isoméride[®]), pendant moins de 3 mois, plusieurs années auparavant).

Une femme de 51 ans, ayant un hypopituitarisme et un diabète, a souffert d'insuffisance cardiaque liée à une insuffisance mitrale et aortique, avec épaissement des deux valves. Ces deux valves ont été remplacées chirurgicalement. La patiente avait pris du *benfluorex* pendant 5 ans (et de la *dexfenfluramine* pendant moins de 3 mois plusieurs années avant).

Ces observations sont superposables à celles liées jadis à la *fenfluramine*. Elles s'ajoutent à la vingtaine d'autres cas déjà notifiés en France (2,3).

Cependant, les hypertensions artérielles pulmonaires et les valvulopathies ne sont même pas mentionnées dans le résumé des caractéristiques de Mediator[®] (4). En attendant que l'Agence française des médicaments (Afssaps) réagisse énergiquement, les ventes continuent, et des patients restent exposés à des effets indésirables graves injustifiés.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Benfluorex et retrait d'indication : une demi-mesure lamentable" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 19.
- 2- Boutet K et coll. "Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex" *Eur Resp J* 2009 ; **33** : 684-688.
- 3- Prescrire Rédaction "Benfluorex : données défavorables en France, mais toujours pas de retrait" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 748.
- 4- Afssaps "Résumé des caractéristiques Mediator[®]" 25 juillet 2007. Site www.afssaps.fr consulté le 20 mars 2009 : 4 pages.

Mémantine : insuffisance cardiaque



La *mémantine* (Ebixa[®]), utilisée dans la maladie d'Alzheimer malgré un intérêt incertain. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, proche de l'*amantadine* (Mantadix[®]). Ses effets indésirables sont surtout des troubles neuropsychiques, liés à ses effets atropiniques et dopaminergiques (1).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné accès, sur demande expresse de *Prescrire*, à un bilan des données concernant les insuffisances cardiaques liées à la *mémantine* (2). Au cours d'essais cliniques, les insuffisances cardiaques sont apparues plus fréquentes avec la *mémantine* qu'avec un placebo : 0,90 % versus 0,53 %.

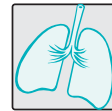
Le résumé des caractéristiques (RCP) étatsunien mentionne, depuis 2003, les insuffisances cardiaques apparues fréquentes au cours des essais cliniques, c'est-à-dire survenant chez au moins 1 % des patients (3).

Une raison de plus de ne pas compter sur la *mémantine*.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "12-5. Patients ayant une maladie d'Alzheimer" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2- EMA "Rapporteur type II variation assessment report Axura[®]/Ebixa[®]" 26 septembre 2008. Lettre à Prescrire le 6 mars 2009 : 6 pages.
- 3- U.S. FDA "Approval labeling text Namenda[®]" 16 octobre 2003. Site www.fda.gov consulté le 18 mars 2009 : 20 pages.

Salmétérol, formotérol : aggravation de l'asthme



Depuis 2006, des analyses des essais cliniques du *salmétérol* (Serevent[®]) et du *formotérol* (Foradil[®], Formoair[®]) ont montré que ces deux bêta-2 stimulants de longue durée d'action augmentent le risque d'hospitalisation et de crises d'asthme mettant en jeu le pronostic vital ; surtout en l'absence de corticoïde inhalé associé (1,2).

En 2009, un groupe de spécialistes réuni par l'Agence étatsunienne du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), a recommandé que le *salmétérol* et le *formotérol* non associés ne soient plus autorisés en traitement de l'asthme (3,4).

Le groupe de travail a revu 110 essais cliniques dans l'asthme, chez au total plus de 60 000 patients. La fréquence de décès, d'intubations et d'hospitalisations dus à l'asthme a été plus importante avec un bêta-2 stimulant de longue durée d'action qu'avec un placebo. Le surcroît a été de 3,63 événements pour 1 000 patients ne recevant pas de corticoïde (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,51-5,75), et de 0,25 en présence de corticoïde (IC 95 % : -1,69-2,18). Le surcroît de risque a été plus marqué chez les enfants (4). Tous âges confondus, 16 décès ont été recensés avec les bêta-2 stimulants de longue durée d'action, versus 4 avec un placebo.

Des arguments solides pour minimiser l'emploi des bêta-2 stimulants de longue durée d'action par les patients gênés par l'asthme.

À commencer par les enfants.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme au long cours" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 436-441.
- 2- Prescrire Rédaction "Asthme : aggravations mortelles sous bêta-2 stimulant d'action prolongée non associé à un corticoïde" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (279) : 23-24.
- 3- Kuehn BM "FDA panel : ban 2 popular asthma drug" *JAMA* 2009 ; **301** (4) : 365-366.
- 4- U.S. Food and Drug Administration "Joint meeting of the pulmonary-allergy drugs advisory committee, drug safety & risk management advisory committee and pediatric advisory committee. Risks and benefits of long-acting beta adrenergic agonists in the treatment of asthma" 10 et 11 décembre 2008. Site www.fda.gov consulté le 10 décembre 2008 : 35 pages.