



## Benfluorex : combien de morts ?



En novembre 2009, le *benfluorex* (ex-Mediator<sup>®</sup>) a été retiré du marché français après 33 ans de commercialisation sans bénéfice clinique démontré. Le *benfluorex* est un anorexigène apparenté à la *dexfenfluramine* (ex-Iso-meride<sup>®</sup>), 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 hypertension 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

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<sup>®</sup> (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

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

4- Afssaps "Mediator<sup>®</sup> 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 *propoxyphène*, dénomination étatsunienne du *dextropropoxyphène* contenu dans Di-Antalvic<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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

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

## 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* (Fonzy-lane<sup>®</sup> 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 contre-indications 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- 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. Buflomédil" Site www.ameli.fr consulté le 28 novembre 2010 : 12 pages.