



Avec plus de recul

benfluorex antidiabétique ?

MEDIATOR[®]

comprimés

• 150 mg

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

Séc. Soc. 65 % et collect.
Liste I

Lab. Biopharma (Servier)

antidiabétique ?

Indication officielle dans le diabète :

« adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale ».

Le *benfluorex*, *Mediator*[®] des laboratoires 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 dont la *fenfluramine* (*Pondéral*[®], *Isoméride*[®] pour la forme dextrogyre, du même groupe Servier) (b)(1). Une de ses indications officielles, « *adjuvant au régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale* » fait l'objet depuis de nombreuses années d'une campagne promotionnelle récurrente (c)(2). Pour répondre à la demande de lecteurs qui nous interrogent régulièrement sur l'intérêt éventuel du *benfluorex* chez les diabétiques, et sur les affirmations de certains visiteurs médicaux tendant à faire croire que le *benfluorex* serait aussi efficace que la *metformine* (*Glucinan*[®], *Glucophage*[®], *Stagid*[®]), nous avons recherché les données disponibles dans le dossier d'évaluation clinique (d).

Le traitement des diabétiques devrait avant tout prévenir les complications cliniques, et réduire la mortalité. Sur ces critères, l'intérêt des divers antidiabétiques oraux actuellement commercialisés est mal établi (3,4). Le *benfluorex* occupe-t-il une place privilégiée dans ce lot ?

Quelques effets, modestes et à court terme (3 mois), sur des paramètres biologiques

L'essentiel des essais cliniques comparatifs recensés dans une brochure d'information des laboratoires Servier (5) est publié.

Essais versus placebo. Nous avons identifié 6 essais cliniques *benfluorex* versus placebo réalisés en double aveugle chez

des patients atteints de diabète non insulino-dépendant (5 à 10). Ces essais ont été menés selon des méthodologies très proches : après une phase de pré-inclusion (de 1 mois en général) sous placebo, destinée à vérifier la stabilité du diabète, les patients ont reçu durant 3 mois en double aveugle, soit un placebo, soit du *benfluorex*

a- En Europe, le *benfluorex* est également commercialisé en Espagne, en Grèce, en Italie, au Luxembourg, au Portugal et en Suisse (réf. 5). Le *benfluorex* n'est commercialisé dans aucun pays anglosaxon ou 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*[®] ne fait pas l'objet d'une prescription restreinte. Cependant, une circulaire de la Direction générale de la santé en date du 25 octobre 1995 (Journal Officiel du 31 octobre 1995, page 15937) inclut le *benfluorex* dans la liste des anorexigènes, et précise qu'il ne doit pas être incorporé dans des préparations magistrales. Par ailleurs, la dénomination "benfluorex" est incluse dans la liste des anorexigènes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

c- L'autre indication officielle est « *adjuvant du régime adapté dans les hyperglycémies. La poursuite du régime est toujours indispensable* ». Nous étudierons cette indication dans un autre article. Les deux indications officielles du *benfluorex* datent de 1974. En application de la directive européenne 75/319/CEE visant les spécialités pharmaceutiques enregistrées avant le 1^{er} décembre 1976, les indications officielles du *benfluorex* ont fait l'objet d'une procédure de validation en 1987.

d- Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif continu des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de référence en pharmacologie clinique (*Martindale The Extra Pharmacopoeia*, etc.). Nous avons également consulté sur CD-Rom les bases de données Medline (1996-mars 1997), Embase Drugs and Pharmacology (1991-décembre 1996) et Cochrane (1996 issue 3), et interrogé par Minitel, pour la dernière fois le 26 mars 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 Terapéutico Andaluz* et *Informazioni sui Farmaci* nous ont aussi communiqué les documents en leur possession.

(450 mg/jour par voie orale). L'efficacité a été jugée uniquement sur des critères biologiques (lire tableau page 330). Un essai a été réalisé chez des patients soumis seulement à un régime hypocalorique, sans autre médicament antidiabétique (6) ; 3 essais ont été réalisés chez des patients obèses recevant par ailleurs de l'insuline (5,7,8,9) ; 2 essais ont été réalisés chez des patients recevant par ailleurs un sulfamide hypoglycéiant (5,10).

Selon l'American Diabetes Association, le but du traitement antidiabétique est de ramener la glycémie à jeun à 6,7 mmol/litre (environ 1,2 g/litre) et l'hémoglobine glyquée à 7 % (11). Dans deux essais sur six seulement, le *benfluorex* a eu un effet supérieur à celui du placebo sur la glycémie à jeun, et la glycémie moyenne n'a été ramenée à 6,7 mmol/litre que dans un seul essai (7). Si dans les cinq essais où la comparaison est possible, l'effet du *benfluorex* sur l'hémoglobine glyquée est statistiquement supérieur à celui du placebo, c'est seulement dans un essai que le taux moyen d'hémoglobine glyquée a été ramené au-dessous de 7 % (7). À l'exception d'un essai (7), le *benfluorex* n'a pas modifié l'insulinémie à jeun par rapport au placebo. Sur les trois essais réalisés chez des patients traités par insuline, le *benfluorex* n'a permis une réduction statistiquement significative des besoins quotidiens en insuline que dans un essai (9). Aucun de ces essais cliniques versus placebo ne mentionne un effet du *benfluorex* sur des critères de morbidité ; ils n'ont d'ailleurs pas été conçus pour cela (e).

Essai versus metformine. Un essai comparatif *benfluorex* versus *metformine*, réalisé chez 121 patients a été publié (12). Cet essai est ininterprétable en raison de sources de biais importantes. Les patients du groupe *metformine* avaient, lors de l'inclusion, une glycémie post-prandiale et une aire sous la courbe d'hyperglycémie provoquée statistiquement inférieures à celles du groupe *benfluorex*. Or, le critère d'évaluation principal était l'évolution de la glycémie au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Par ailleurs, l'essai n'a pas été réalisé en aveugle.

En somme. Les essais disponibles montrent que le *benfluorex* a des effets, au moins à court terme (3 mois), sur certains critères permettant d'évaluer l'équilibre glycémique, hémoglobine glyquée notamment. Cependant, ces effets sont modestes, et faute de comparaisons, on ne sait pas s'ils sont voisins ou non de ceux des antidiabétiques oraux actuellement commercialisés. Aucune donnée relative à l'éventuel effet du *benfluorex* sur la morbidité du diabète n'est disponible.

Quid des effets indésirables ?

MEDIATOR®

Compte tenu de l'absence de données indépendantes, il est impossible de connaître avec précision le profil des effets indésirables du *benfluorex*. Selon les laboratoires Servier, « *les effets indésirables le plus souvent observés avec benfluorex sont des effets digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées) mais aussi asthénie, somnolence ou état vertigineux. Toutefois, ils s'observent aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles* » (5). Ces affirmations ne reflètent pas les données de quatre essais cliniques au cours desquels le *benfluorex* a été utilisé à la dose de 3 comprimés par jour (450 mg) et au cours desquels ces mêmes effets indésirables ont été observés (10,13,14,15). D'après ces essais de petite taille, réalisés avec la dose thérapeutique de 450 mg/jour, une somnolence ►►

DCI	Belgique	Suisse
<i>benfluorex</i>	—	MEDIAHAL®
<i>dexfenfluramine</i>	ISOMERIDE®	ISOMERIDE®
<i>fenfluramine</i>	PONDERAL®	PONFLURAL®
<i>metformine</i>	GLUCOPHAGE®	GLUCOPHAGE®

e- Par ailleurs, certains de ces essais ne sont pas exempts de sources de biais qui peuvent rendre aléatoire leur interprétation. Par exemple, dans un essai, la dose quotidienne d'insuline et le taux d'hémoglobine glyquée étaient statistiquement supérieurs dans le groupe *benfluorex* lors de l'inclusion (réf. 9).

- 1- "Benfluorex" Micromedex 31/03/1996 ; **87** : 9 pages.
- 2- "Mediator® activité ou non ?" *Rev Prescr* 1986 ; **6** (58) : 42.
- 3- Noiry JP et Boissel JP "À quoi servent les antidiabétiques oraux ?" *Rev Prescr* 1996 ; **16** (164) : 541-547.
- 4- "acarbose-Glucor" *Rev Prescr* 1996 ; **16** (165) : 593-596.
- 5- Institut de recherches internationales Servier "S780 - benfluorex - brochure pour investigateur" Version n° 1 du 30 mai 1996 (non publié) : 80 pages.
- 6- Velussi M et coll. "Therapeutic effect of benfluorex in type II diabetic patients on diet regimen alone" *J Diab Complications* 1996 ; **10** (5) : 261-266.
- 7- Bianchi R et coll. "Effect of benfluorex in addition to insulin therapy in obese type II diabetic patients with secondary failure to conventional oral treatment" *Diab Complications* 1996 ; **9** : 81-88.
- 8- Pontiroli AE et coll. "Benfluorex in obese non insulin dependent diabetes mellitus patients poorly controlled by insulin : a double blind study versus placebo" *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; **81** : 3727-3732.
- 9- Leutenegger M et coll. "Intérêt de l'adjonction du benfluorex à l'insuline chez des patients diabétiques insulin-traités ayant un surpoids" *Diab Metab* 1996 ; **22** : P43 : 2 pages.
- 10- Stucci N et coll. "Therapeutic benefit of benfluorex in type II diabetic patients treated with sulfonylureas" *J Diab Complications* 1996 ; **10** : 267-273.
- 11- In : Bailey CJ et coll. "Metformin" *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 574-579.
- 12- Brun JM "Efficacité antidiabétique du benfluorex. Données cliniques" *Presse Med* 1992 ; **21** (28) : 1344-1352.
- 13- Sommariva D et coll. "Effects of benfluorex on serum lipoproteins in diabetic and non-diabetic hypertriglyceridemic patients" *Curr Ther Res* 1986 ; **39** (3) : 281-287.
- 14- Giustina A et coll. "Effects of benfluorex on glucose tolerance, metabolic control, beta-cell secretion, and peripheral sensitivity to insulin in obese type II diabetic patients on a body weight-maintaining diet" *Curr Ther Res* 1989 ; **45** (1) : 33-42.
- 15- Cavallo-Perin P et coll. "Benfluorex and blood glucose control in non insulin-dependent diabetic patients" *J Endocrinol Invest* 1991 ; **14** : 109-113.



N'APPORTÉ RIEN DE NOUVEAU

Quelques essais comparatifs à court terme (3 mois) montrent que le *benfluorex* n'a, au mieux, que des effets limités sur la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée des patients diabétiques non insulinodépendants, sans effet démontré sur la morbidité. 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* chez les diabétiques.

Essais cliniques comparatifs en double aveugle benfluorex (B) versus placebo (P)

Réf.	Nombre patients	Traitement associé	Résultats après 3 mois de traitement			
			glycémie à jeun (mmol/l)	Hb glyquée (%)	insulinémie à jeun (mU/l)	Autres résultats
5,6	32	non	B -1,3 ($\pm 1,0$) P -0,5 ($\pm 1,3$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	B -0,6 ($\pm 1,0$) P +0,3 ($\pm 1,1$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,024	B -4,9 ($\pm 4,3$) P -2,7 ($\pm 5,0$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	
5,7	20	insuline	B -3,0 ($\pm 1,9$) P -1,6 ($\pm 3,3$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	B -0,6 ($\pm 0,6$) P +,03 ($\pm 1,0$) <input checked="" type="checkbox"/> p<0,001	B -0,3 ($\pm 5,8$) P +10,1 ($\pm 10,1$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,02	pas de différence sur les besoins en insuline
5,8	30	insuline	B -0,5 ($\pm 2,5$) P +1,7 ($\pm 3,0$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	B -2,2 ($\pm 1,6$) P -0,5 ($\pm 0,9$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,006	B -10,2 ($\pm 12,7$) P -5,0 ($\pm 6,8$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	pas de différence sur les besoins en insuline
9	76	insuline	B -1,45 ($\pm 5,28$) P +0,15 ($\pm 3,88$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	non similaire lors de l'inclusion	résultat non connu	baisse des besoins en insuline dans le groupe benfluorex
5 (*)	25	sulfamide	B -1,6 ($\pm 1,9$) P +0,2 ($\pm 2,3$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,046	B -0,5 ($\pm 1,0$) P +1,2 ($\pm 2,1$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,023	B -4,8 ($\pm 4,7$) P -0,7 ($\pm 9,6$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	
5,10	68	sulfamide	B -1,4 ($\pm ?$) P -0,3 ($\pm ?$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,009	B -0,66 ($\pm 1,14$) P -0,14 ($\pm 1,04$) <input checked="" type="checkbox"/> p=0,007	B -0,8 ($\pm 4,0$) P -1,3 ($\pm 5,6$) <input checked="" type="checkbox"/> NS	

* Étude Louvet.

MEDIATOR°

► peut être notée chez 7 à 10 % des patients sous *benfluorex* (1), et une diarrhée a été observée chez 25 % des patients dans un essai non comparatif (13). Dans un autre essai, 5 patients sur 34 ont arrêté le *benfluorex* pour effets indésirables (contre 2 patients sur 34 sous placebo) (10).

Conclusion

Après 20 ans de commercialisation du *benfluorex* (Mediator°), on ne sait toujours pas à quoi sert ce médicament administré aux diabétiques. Aucun essai au long cours, prenant en compte la morbidité du diabète n'est disponible.

Quelques essais comparatifs versus placebo réalisés à court terme (3 mois) chez des diabétiques non insulinodépendants montrent que le *benfluorex* en monothérapie ou en association avec l'insuline ou avec un sulfamide hypoglycé-

miant réduit l'hémoglobine glyquée. Une réduction de la glycémie à jeun n'a été observée que dans deux essais sur six. Ces effets sont cependant modestes, permettant rarement de ramener la valeur de ces paramètres dans les limites considérées comme la normale. Le seul essai comparant le *benfluorex* à la *metformine* (Glucinan°, Glucophage°, Stagid°) est ininterprétable.

Le *benfluorex* a des effets indésirables, à la dose officiellement recommandée de 450 mg/jour : somnolence et diarrhée, entre autres. Mais ni le profil d'effets indésirables du *benfluorex*, ni leur fréquence ne sont connus avec précision.

Il n'y a actuellement aucune raison de traiter les diabétiques non insulinodépendants avec le *benfluorex*. Le maintien sur le marché et la prise en charge par l'assurance maladie de ce médicament doivent être reconsidérés.

©CLRP

DOSSIERS DOCUMENTAIRES

Voici les 6 derniers dossiers documentaires actualisés mis à votre disposition :

- **L'allergie au latex** : tous les soignants peuvent être concernés ; et de nombreux malades également
- **La mort subite du nourrisson** : la position durant le sommeil est le facteur de risque essentiel
- **Les médicaments génériques** : de la pharmacologie à une politique rationnelle

- **Incontinence urinaire** : individualiser la prise en charge
- **Athérosclérose** : acquisitions récentes. Pistes pour le futur ?
- **Apnées du sommeil** : que d'incertitudes !

Bon de commande en pages centrales dans "La Lettre aux Abonnés".

