



VALVULOPATHIES CARDIAQUES GRAVES SOUS ANOREXIGÈNES

L'arrêt de commercialisation de la fenfluramine et de la dexfenfluramine est justifié par un rapport bénéfices/risques qui s'avère de plus en plus défavorable. Le maintien sur le marché des autres anorexigènes n'a pas de justification.

Le 15 septembre 1997, l'Agence française du médicament a suspendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la *dexfenfluramine* (Isoméride®) et de la *fenfluramine* (Pondéral®, Pondéral® Longue Action) en raison d'atteintes graves des valves cardiaques observées aux États-Unis d'Amérique (1).

Ces valvulopathies ont été observées chez des patients traités par *dexfenfluramine* seule ou, le plus souvent, par l'association de deux anorexigènes, *phentermine* (qui n'est plus commercialisée en France, mais l'a été sous le nom de Linyl®) + *fenfluramine* ou *phentermine* + *dexfenfluramine*.

Le même jour, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a demandé et obtenu que les laboratoires commercialisant la *fenfluramine* et la *dexfenfluramine* retirent ces médicaments du marché américain (a)(2).

En France, au moyen de circulaires datées du 17 septembre 1997, les laboratoires Servier ont annoncé aux médecins et aux pharmaciens l'arrêt de commercialisation de ces médicaments, décidé le 15 septembre (3,4).

Une "épidémie" américaine de valvulopathies atypiques

En mai 1996, une femme obèse âgée de 41 ans, traitée depuis 25 mois par l'association *fenfluramine* + *phentermine*, a été opérée d'une insuffisance mitrale grave, un souffle cardiaque ayant été décelé 3 mois plus tôt (5).

La valve mitrale était allongée, épaissie, blanche et brillante. Cet aspect n'évoquait ni une atteinte rhumatismale ni une anomalie congénitale, mais plutôt l'atteinte valvulaire parfois irréversible décrite il y a plusieurs décennies avec le *méthysergide* (Désernil-Sandoz®) et plus récemment avec l'*ergotamine* (en association dans Gynergène caféiné® ou Migwell®) utilisés au long cours, et qui est aussi observée chez certains malades atteints de tumeurs carcinoïdes (b)(6,7,8).

La malade ne se souvenait pas avoir jamais pris de dérivés de l'ergot de seigle, et une tumeur carcinoïde n'a pas été mise en évidence chez elle. Trois mois après l'intervention, soit 4 mois après l'arrêt du traitement anorexigène, la malade a présenté une insuffisance tricuspide sévère avec insuffisance ventriculaire droite.

Une centaine de cas notifiés en quelques mois. En juillet 1997, deux équipes américaines ont rassemblé une série de 24 malades atteints d'une ou plusieurs insuffisances valvulaires cardiaques atypiques récemment découvertes et ayant été traitées par l'association *fenfluramine* + *phentermine* (5,9).

Il s'agissait de femmes âgées en moyenne de 44 ans, obèses pour la plupart (index de masse corporelle initial moyen 37,9) (c),

sans antécédent cardiovasculaire (à l'exception d'une hypertension artérielle dans deux cas), vues en moyenne 12 mois après le début du traitement par l'association *fenfluramine* + *phentermine*.

Ce traitement avait lui-même duré 1 à 28 mois (en moyenne 11 mois), à raison de 20 à 220 mg/j de *fenfluramine* (en moyenne 56 mg/j) (d) et de 15 à 60 mg/j de *phentermine* (en moyenne 31 mg/j).

Vingt de ces 24 femmes étaient symptomatiques : dyspnée, palpitations, insuffisance cardiaque congestive, principalement. Les 4 autres ne présentaient qu'un souffle cardiaque à l'auscultation. Vingt et une avaient une insuffisance mitrale, 19 une insuffisance aortique, et 12 une insuffisance tricuspide. Huit présentaient une hypertension artérielle pulmonaire secondaire aux lésions valvulaires. Au total, 5 malades ont été opérées.

Alertée par ces observations,

.....
a- La *phentermine* a été commercialisée aux États-Unis d'Amérique en 1959, la *fenfluramine* en 1973, et la *dexfenfluramine* en 1996 (réf. 11). L'association *fenfluramine* + *phentermine* a fait l'objet d'un essai randomisé comparatif versus placebo, publié en 1992 (et souvent cité depuis), en faveur d'une modeste perte de poids durable, mais l'interprétation de ce résultat est très délicate en raison d'un protocole complexe et d'un grand nombre de perdus de vue (réf. 24).
b- Les tumeurs carcinoïdes sécrètent de façon inappropriée de grandes quantités de divers hormones et neuromédiateurs, dont la sérotonine (Kaplan LM "Carcinoid tumors". In : Fauci AS et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 14th ed, McGraw Hill, New York 1997 : 585-588).
c- L'index de masse corporelle est le poids corporel (en kg) divisé par le carré de la taille (en m). En général, l'obésité est définie par un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² (Bray GA "Obesity". In : Fauci AS et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 14th ed, McGraw Hill, New York 1997 : 454-462).

la FDA a appelé le 8 juillet 1997 au signalement d'éventuels cas similaires (10,11). En août, elle a publié une série de 28 autres cas, analogues en tous points à la première série (à l'exception d'une malade ayant une atteinte de la valve pulmonaire), observés dans 18 États américains différents (12).

Fin août, la FDA a recensé au total plus de 100 cas (quelques-uns ayant été observés chez des hommes), dont 85 cas associés à l'association *fenfluramine* + *phentermine*, 9 cas associés à la *dexfenfluramine* seule (dont un publié en détail (13)), 3 cas associés à la *fenfluramine* seule, et 4 cas chez des patients ayant pris tantôt l'association *dexfenfluramine* + *phentermine* tantôt la *dexfenfluramine* non associée (14).

Une des patientes est décédée après le remplacement valvulaire, une autre est décédée de mort subite.

Des données échocardiographiques troublantes. De plus, la FDA a mentionné les résultats préliminaires de cinq études échocardiographiques, menées dans cinq États américains différents mais aux résultats similaires (14). Au total, 291 patients asymptomatiques traités depuis au moins 6 mois ont été inclus, dont 271 traités par

-
1- Agence du médicament "Communiqué de presse" 15 septembre 1997 : 1 page.
2- Food and Drug Administration "FDA announces withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine - september 15, 1997" texte consulté sur le site Internet de la FDA (<http://www.fda.gov/fenphenpr81597.htm>) : 1 page.
3- Santini C "Cher Docteur" Laboratoires Servier, 17 septembre 1997 : 1 page.
4- Santini C "Cher Confrère" Laboratoires Servier, 17 septembre 1997 : 1 page.
5- Connolly HM et coll. "Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; **337** (9) : 581-588.
6- "Methysergide maleate". In : "Martindale The Extra Pharmacopoeia" 31th ed, The Pharmaceutical Press, London 1996 : 483-484.
7- Bana DS et coll. "Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy" *Am Heart J* 1974 ; **88** (5) : 640-655.

l'association *fenfluramine + phentermine* et 20 traités par *dexfenfluramine*, seule ou associée à la *phentermine* (14).

Des insuffisances valvulaires au moins légères ont été observées chez 92 de ces patients (31,6 %) : 80 insuffisances aortiques et 23 insuffisances mitrales. La FDA a estimé que cette prévalence inhabituellement élevée de valvulopathies était inquiétante (2).

À titre de comparaison, la FDA a présenté les résultats de l'étude rétrospective de 793 patients traités par l'association *fenfluramine + phentermine* et recensés à partir du fichier d'un assureur-maladie (14).

Alors qu'aux États-Unis d'Amérique la *phentermine* est contre-indiquée en cas de maladie cardiovasculaire symptomatique (15), une échocardiographie n'a été demandée avant le traitement anorexigène que chez 25 patients, et aucune valvulopathie notable n'a été décelée (14).

De son côté, l'Agence française du médicament nous a indiqué oralement qu'aucun cas français de valvulopathie liée à ces anorexigènes ne lui avait été signalé ; mais à notre connaissance aucune étude systématique n'a été réalisée sur ce thème.

En France, depuis 1995, la prescription de *fenfluramine* et de *dexfenfluramine* était restreinte (prescription initiale hospitalière), et les préparations magistrales contenant un anorexigène (figurant sur une liste de 40 principes actifs, dont la *phentermine*) sont interdites (16,17,18).

Par ailleurs, toujours le risque d'hypertension artérielle pulmonaire

Une observation américaine d'hypertension artérielle pulmonaire primitive fatale, survenue quelques mois après un traitement par l'association *dexfenfluramine + phentermine* qui n'avait duré que 23 jours, a été publiée en 1997 (19).

L'hypertension artérielle pulmonaire isolée, dite "primitive" et par définition non associée à

une valvulopathie aortique ou mitrale (20), est un autre effet indésirable des anorexigènes, connu depuis les années 1970 : l'incidence de la maladie était multipliée par 10 chez les consommateurs d'*aminorex* (un anorexigène retiré du marché depuis) (16,21).

Une étude cas-témoins, menée en France, en Belgique, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas de 1992 à 1994, a inclus 95 cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et 355 témoins (22).

Bien que cette étude ait des limites et qu'elle puisse être critiquée, comme toute étude cas-témoins (23), on peut en retenir que la consommation d'anorexigènes dans l'année écoulée avant le diagnostic a été associée à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire statistiquement significatif (risque relatif d'environ 10), en particulier en cas de consommation supérieure à 3 mois (risque relatif d'environ 23).

Les anorexigènes en cause ont été, par ordre de nombre de cas décroissant : *dexfenfluramine*, *fenfluramine*, *amfépramone* (Tenuate Dospan® ou autres), *clobenzorex* (Dinintel®), *fenproporex* (Fenproporex action prolongée Deglaude®), *phenmétrazine* (qui n'est plus commercialisée en France, mais l'a été sous le nom de Fringano®) et diverses préparations magistrales (les auteurs n'ont pas rapporté le nombre de cas aux volumes de vente des médicaments).

En pratique : ne plus utiliser d'anorexigènes

Une synthèse de la littérature de langue anglaise publiée entre 1966 et 1996 a montré qu'aucun traitement médicamenteux de l'obésité n'a d'efficacité démontrée sur la morbi-mortalité (24).

Il est aujourd'hui plus que probable que la *dexfenfluramine* (Isoméride®) et la *fenfluramine* (Pondéral®, Pondéral® Longue Action) exposent à un risque

accru de valvulopathie cardiaque grave, ainsi qu'à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire, maladie grave potentiellement mortelle. L'arrêt de commercialisation de ces médicaments est de ce fait justifié.

Il n'y a pas lieu de reporter la prescription sur d'autres anorexigènes : presque tous les autres anorexigènes disponibles en France (25) ont été mis en cause dans l'enquête cas-témoins européenne (16,17,26). L'arrêt de commercialisation de tous les anorexigènes devrait être envisagé.

D'autre part, il paraît prudent de surveiller l'apparition d'un souffle cardiaque, d'une dyspnée d'effort, et d'autres symptômes cardiovasculaires, chez les patients ayant été traités par anorexigène, même plusieurs mois auparavant.

©LRP

.....
d- En France, la posologie recommandée était 60 mg/j avec Pondéral® comprimés, voire 120 mg/j avec Pondéral® Longue Action gélules ("Dictionnaire Vidal", OVP-Éditions du Vidal, Paris 1997 : 1317-1318).

.....
8- Redfield MM et coll. "Valve disease associated with ergot alkaloid use : echocardiographic and pathologic correlations" *Ann Intern Med* 1992 ; 117 (1) : 50-52.

9- Newman R "Mitral valve disease associated with use of anorexigenic medications" *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 (1) : 294.

10- "FDA public health advisory" *FDA Med Bull* 1997 ; 27 (2) : 2.

11- Food and Drug Administration "Questions and answers about withdrawal of fenfluramine (Pondimin) and dexfenfluramine (Redux) september 15, 1997" texte consulté sur le site Internet de la FDA (<http://www.fda.gov/cder/news/fenphenqa2.htm>) : 4 pages.

12- Graham DJ et Green L "Further cases of valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; 337 (9) : 635.

13- Cannistra LB et coll. "Valvular heart disease associated with dexfenfluramine" *N Engl J Med* 1997 ; 337 (9) : 636.

14- Food and Drug Administration "FDA analysis of cardiac valvular dysfunction with use of appetite suppressants - 9/17/1997" texte consulté sur le site Internet de la FDA (<http://www.fda.gov/cder/index.htm>) : 16 pages.

15- "Adipex-P", "Fastin capsules", "Ionamin capsules". In "Physicians' Desk Reference on CCIS" Medical Economics Co Inc

1997, CD-Rom vol 93 : 12 pages.

16- "Hypertension artérielle pulmonaire primitive et prise prolongée d'anorexigène" *Rev Prescr* 1995 ; 15 (154) : 589-590.

17- "Anorexigènes toujours sur prescription restreinte" *Rev Prescr* 1997 ; 17 (170) : 110.

18- "Arrêté du 25 octobre 1995 portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales" *Journal Officiel* du 31 octobre 1995 : 15937.

19- Mark EJ et coll. "Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; 337 (9) : 602-606.

20- Rubin LJ "Primary pulmonary hypertension" *N Engl J Med* 1997 ; 336 (2) : 111-117.

21- Voelkel NF et coll. "Obesity, dexfenfluramine, and pulmonary hypertension - a lesson not learned ?" *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 786-788.

22- Abenham L et coll. "Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension" *N Engl J Med* 1996 ; 335 (9) : 609-616. Des résultats préliminaires ont été résumés dans la référence 16.

23- "Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension" *N Engl J Med* 1997 ; 336 (7) : 510-513 [letters].

24- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity "Long-term pharmacotherapy in the management of obesity" *JAMA* 1996 ; 276 (23) : 1907-1915.

25- "Anorexigènes". In : "Guide national de prescription" OVP-Éditions du Vidal, Paris 1997 : 923-925.

26- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Committee for proprietary medicinal products opinions following an article 12 referral - Anorectics" Londres, 3 avril 1997 : 4 pages.