

Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Pôle "endocrinologie, gynécologie, urologie"

Saint-Denis, le 20 octobre 2015

Analyse des effets indésirables rapportés sous BENFLUOREX exclusion faite des effets de type valvulopathies, les hypertensions artérielles pulmonaires et les fibroses pleurales.

Abréviations

ADR	Adverse drug reaction
ATCD	Antécédents
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CTPV	Comité technique de pharmacovigilance
EI	Effet indésirable
HEGP	Hôpital européen Georges Pompidou
HLGT	High level group term
HLT	High level term
HTA	hypertension artérielle
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
HTP	hypertension pulmonaire
IA	Insuffisance aortique
IM	Insuffisance mitrale
MedDRA	Medical dictionary of regulatory activities
PT	Preferred term
RCP	résumé des caractéristiques du produit
SMQ	Standartised medDRA queries
SOC	System organ class
VA	Valvulopathie aortique
VAM	Valvulopathie aorto-mitrale
VM	Valvulopathie mitrale
VP	Valvulopathie pulmonaire
Vpoly	Poly-valvulopathie
VT	Valvulopathie tricuspide

Table des matières

1. Introduction.....	5
1.1. Bref historique concernant MEDIATOR et les suivis nationaux ouverts.....	5
1.2. Informations générales sur le Médiateur	6
1.2.1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Médiateur (cf annexe 1).....	6
1.3. Données d'exposition	7
2. Méthodologie	7
2.1. Veille bibliographique.....	7
2.2. Détection automatisée des signaux.....	8
2.3. Requête réalisée le 21.04.2015 :	8
2.4. Requête réalisée le 18.06.2015 :	9
3. Résultats.....	12
3.1. Détection automatisée des signaux.....	12
3.2. 1 ^{ère} requête réalisée le 21.04.2015.....	13
3.2.1. Présentation générale des EI rapportés par SOC	13
3.3. 2 ^{nde} requête réalisée le 18.06.2015	15
3.3.1. Présentation générale des EI rapportés par SOC	15
3.3.2. Affections cardiaques (n = 1150 EI).....	16
3.3.3. Affections respiratoires et médiastinales (n=841).....	17
3.3.4. Troubles généraux (n=825)	17
3.3.5. Troubles du SNC (n=433)	18
3.3.6. Affections vasculaires (n=335)	18
3.3.7. Affections psychiatriques (n=285).....	19
3.3.8. Investigation (n=258)	20
3.3.9. Affections Gastro-intestinales (n=249).....	21
3.3.10. Affection de la peau et du tissu sous cutané (n=211).....	21
3.3.11. Affections musculo-squelettiques et systémiques (n=189)	21
3.3.12. Troubles du métabolisme et de la nutrition (n=125)	21
3.3.13. Actes médicaux et chirurgicaux (n=122)	22
3.3.14. Affections hépatobiliaires (n=89)	22
3.3.15. Infections et infestations (n=83).....	22
3.3.16. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (n= 74).....	23
3.3.17. Affections du rein et des voies urinaires (n=63)	24
3.3.18. Affections de l'oreille et du labyrinthe (n=62)	24
3.3.19. Affections hématologiques et du système lymphatique (n=59).....	25
3.3.20. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n=58)	25
3.3.21. Affections oculaires (n=53).....	25
3.3.22. Affections congénitales, familiales et génétiques (n=35).....	25
3.3.23. Affections du système immunitaire (n=32)	25

3.3.24.	Affections endocriniennes (n=30)	26
3.3.25.	Affections des organes de reproduction et du sein (n=14)	26
3.3.26.	Caractéristiques socio-environnementales (n=12)	26
3.3.27.	Affections gravidiques puerpérales et périnatales (n=6).....	26
3.4.	Analyse des cas de décès hors valvulopathies, HTP et fibrose pulmonaire	27
3.5.	Synthèse et discussion des résultats	29
3.6.	Conclusion et proposition.....	30
ANNEXES	31

1. Introduction

1.1. Bref historique concernant MEDIATOR et les suivis nationaux ouverts

A la suite du retrait du marché de benfluorex en 2009, deux suivis nationaux de pharmacovigilance sur benfluorex et HTP et valvulopathies ont été mis en place sous la responsabilité respective du CRPV de l'HEGP et de Lyon.

Valvulopathies :

i) Le suivi national de pharmacovigilance sur benfluorex et valvulopathie conduit par le CRPV de Lyon et présenté au Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28/06/2011 portait sur l'ensemble des cas recueillis par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des laboratoires pour la période allant de janvier 1976 au 5 mai 2011 pour les CRPV et au 4 avril 2011 pour les laboratoires. Ce bilan recensait 573 cas de valvulopathies, dont 341 recueillis par le système national de pharmacovigilance et 232 transmis par le laboratoire Servier. L'analyse ne faisait pas apparaître de particularités par rapport aux données déjà disponibles. La poursuite du suivi national avait été décidée à l'issue du CTPV.

ii) Le point sur benfluorex et valvulopathies présenté par le CRPV de Lyon au CTPV du 11/09/2012 portait sur l'ensemble des cas recueillis par les CRPV et les laboratoires pour la période de Janvier 1976 au 31 Janvier 2012 (pour les cas CRPV) et 31 décembre 2011 (pour les cas Laboratoires). L'analyse des 2281 cas a montré que :

- Les résultats concernant les données démographiques et d'exposition au benfluorex paraissent comparables à ceux des études déjà réalisées.
- La plupart des cas ont été diagnostiqués et notifiés durant les années 2010 et 2011
- Le nombre de cas est plus élevé chez les personnes exposées à long terme (>36 mois) mais le grade de sévérité des fuites valvulaires ne semble pas augmenter avec la durée d'exposition.
- Les valves aortiques et mitrales sont les plus concernées par les chirurgies de remplacement valvulaire.

Le CTPV a conclu à la nécessité de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des cas de valvulopathies sous benfluorex.

HTP :

i) Le suivi national de pharmacovigilance sur benfluorex et hypertension pulmonaire conduit par le CRPV de l'HEGP, présenté en CTPV le 28/06/2011, portait sur la période de 1976 jusqu'au 30/04/2011, et avait retrouvé 220 cas d'HTP dans la BNPV (cas CRPV et laboratoires Servier, Qualimed et Mylan) dont seulement 95 dossiers avec les résultats d'un cathétérisme droit permettant le diagnostic de l'HTP. Une HTP pré-capillaire a été retenue dans 56 cas et post-capillaire dans 20 cas. Devant la mauvaise documentation des cas et le manque d'information sur l'évolution des patients, il a été donc décidé à l'issue du CTPV de poursuivre le suivi national des HTP.

ii) Le point sur benfluorex et hypertension pulmonaire présenté par le CRPV de l'HEGP au CTPV du 11/09/2012 portait sur la période 08/1976 - 31/12/2011. Sur cette période, 450 cas d'HTP ont été déclarés au système national de PV (339 cas CRPV et 111 cas Servier). Parmi ces 450 cas, 33 n'étaient pas suffisamment documentés, 95 cas étaient des HTP pré-capillaires et 68 cas étaient des HTP post-capillaires ou mixtes. Les données n'apportaient pas d'élément nouveau quant aux recommandations sur la prise en charge des patients exposés au benfluorex, à savoir une échocardiographie pour le dépistage et en cas d'anomalie, un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic. Le CTPV a conclu sur la nécessité de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex.

Atteintes pleurales :

En 2015, une enquête officielle concernant les atteintes pleurales sous benfluorex a été initiée et confiée au CRPV de l'HEGP suite à la publication d'un poster du service de pneumologie de l'hôpital Foch au 19^{ème} congrès de pneumologie de langue française du 30 janvier au premier février 2015¹.

➤ Objectif du présent rapport :

Les valvulopathies, les hypertensions pulmonaires et les atteintes pleurales faisant l'objet de suivis et d'enquêtes, l'objectif est d'étudier plus largement le profil de sécurité du benfluorex afin de voir si l'ouverture d'une enquête sur d'autres EI est nécessaire.

1.2. Informations générales sur le Médiator

1.2.1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Médiator (cf annexe 1)

Le dernier RCP mis à jour de Médiator date de 2007.

4.1. Indications

Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

NB : Jusqu'en 2001, l'indication était « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies. La poursuite du régime est toujours indispensable. Remarque : l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée ».

En 2001, l'indication dans le diabète a été ajoutée :

« - Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies;

- Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Remarque : L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée. »

En 2007, l'indication dans les hypertriglycéridémies a été supprimée. L'indication est donc devenue :

« Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ».

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un des constituants.
- Pancréatites chroniques avérées.

4.4. Précautions d'emploi

Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant.

Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante des concentrations sériques de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

¹ T. Goletto, L. Zemoura, E. Rivaud, E. Catherinot, C. Bron-Chastre, C. Tcherakian, L.J. Couderc. Benfluorex et maladies pleurales. Revue des Maladies Respiratoires. Volume 32, Supplement, January 2015, Pages A204–A205

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

4.6. Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benfluorex lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas d'exposition fortuite, il conviendra d'interrompre ce traitement.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du benfluorex dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé au cours de l'allaitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été observés :

- troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou états vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles ;
- très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, œdème de Quicke ;
- élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rares).
- Confusion, troubles des fonctions cognitives : désorientation tempo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception hallucinations (très rare).

NB : Les effets psychiatriques du MEDIATOR avaient été rajoutés en 2007, du fait des conclusions de l'enquête officielle présentée à la commission nationale de pharmacovigilance le 26/11/2005.

1.3. Données d'exposition

Entre 1976 et 2009, 145 millions de boîtes de 30 comprimés dosés à 150 mg de benfluorex ont été vendues. Il a été estimé, sur la base de l'étude CNAMTS 2 «*Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*», que la dose quotidienne individuelle moyenne était de 1,6 comprimé, ce qui correspond à 20 boîtes par an en traitement continu et que la durée moyenne de traitement était de 2,8 ans. En considérant cette dose et cette durée moyennes, **2,6 millions** de personnes auraient été traitées par benfluorex depuis sa commercialisation.

2. Méthodologie

Afin d'étudier le profil de sécurité global du benfluorex, une détection automatisée des signaux et des requêtes dans la BNPV ont été réalisées. La méthodologie est décrite dans les paragraphes suivants.

2.1. Veille bibliographique

Une veille bibliographique régulière sur la diabétologie en général comprenant le benfluorex depuis le retrait de la spécialité n'a pas mis en évidence d'effets indésirables nouveaux (en dehors de ceux connus représentés par HTP et valvulopathies).

Un poster du service de pneumologie de l'hôpital Foch au 19^{ème} congrès de pneumologie de langue française du 30 janvier au premier février 2015 a été relayé dans l'APM de février 2015 (voir références en page 6).

2.2. Détection automatisée des signaux

Une extraction des données de la détection automatisée des signaux a été réalisée sur la période de 2000 à janvier 2015. Seuls les cas CRPV ont été pris en compte pour cette détection. En effet, le projet de détection automatisée des signaux s'est fait en collaboration avec l'unité INSERM U657 et a nécessité une mise en format des données de la BNPV. Ce formatage s'est concentré sur la période de 2000 à 2010 et est toujours en vigueur depuis. La détection automatisée des signaux a donc été réalisée entre Janvier 2000 et Janvier 2015, date de la dernière mise à jour de la base permettant une extraction.

Une analyse de disproportionnalité a été effectuée sur le couple Benfluorex- Effet indésirable à l'aide d'un logiciel nommé PhVid développé par l'équipe INSERM U780 et utilisant une méthode statistique bayésienne classant les disproportionnalités par degré d'association.

Le seuil permettant le contrôle d'un critère d'erreur est défini à 5% par défaut par la méthode. Pour chaque couple, la mesure d'association considérée par la méthode est calculée puis comparée à un seuil et génère un signal en cas de dépassement du seuil. On obtient une liste de couples statistiquement significatifs et d'apparition trop fréquente par rapport à ce qui est attendu dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces signaux sont classés par ordre décroissant de significativité statistique^{2,3}.

Le logiciel permet d'effectuer l'analyse statistique des données à différents niveaux de la classification MedDRA, les niveaux retenus dans cette analyse sont :

- EI niveau HLT
- EI niveau PT

L' **INDEX** obtenu indique le **rang du classement** de la disproportionnalité étudiée. Plus le rang est "petit", plus l'association statistique du couple {MÉDICAMENT - EI} est forte. A l'inverse, plus les rangs sont élevés, plus l'association statistique du couple {MÉDICAMENT - EI} diminue.

Le biais de notification observé avec BENFLUOREX est à prendre en considération dans l'analyse de ces données.

2.3. Requête réalisée le 21.04.2015 :

Recherche de tous les EI (graves et non graves) rapportés sous benfluorex depuis la création de la BNPV (1985) jusqu'au 21.04.2015. La requête réalisée dans la BNPV, inclut les cas graves et non graves des CRPV et des cas graves Laboratoires Servier (voir tableau 1 ci-dessous).

² Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Réglat A, Thiessard F, Kreft-Jais C, Miremont-Salamé G, Bégau B, Tubert-Bitter P. Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting. Stat Med 2009 ; 28 : 1774-1792

³ Ahmed I, Dalmaso C, Haramburu F, Thiessard F, Broët P, Tubert-Bitter P. False discovery rate estimation for frequentist pharmacovigilance signal detection methods. Biometrics 2009, in press

2.4. Requête réalisée le 18.06.2015 :

Recherche des EI rapportés sous benfluorex **après exclusion** des cas pour lesquels une valvulopathie (HLGT⁴) et/ou HTP (SMQ⁵ étroite) et/ou fibrose (liste de PT identifiés par le CRPV HEGP) ont été rapportés (suivis spécifiques par les CRPV de LYON et HEGP). Cette requête a été réalisée sur la période de 1985 jusqu'au 18.06.2015 et inclut les cas graves et non graves des CRPV et des cas graves laboratoires Servier (voir tableau 1 ci-dessous).

Cette requête qui exclut les cas d'HTP, valvulopathies et fibroses pleurales, permet de s'affranchir des EI secondaires aux valvulopathies et HTP qui sont évalués respectivement par les CRPV de Lyon et HEGP.

La fréquence de survenue de certains EI a été calculée soit sur la base du total des EI rapportés pendant la période 1985-2015, soit sur la base du nombre de patients traités pendant la période 1985-2015.

NB : les cas CRPV sont des cas transmis par les professionnels de santé ou par les patients aux CRPV dont ils dépendent géographiquement. Ces cas sont évalués et saisis par les CRPV dans la BNPV. Les cas dits « laboratoire » sont des cas également déclarés (par les professionnels de santé ou les patients) directement au laboratoire titulaire de l'AMM (ici Servier). Ces cas sont évalués et saisis dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire, puis transmis à la BNPV (liaison directe laboratoire – BNPV).

⁴ High level group term : terme MedDRA appartenant à un SOC (system organ class) correspondant à un groupe d'EI reliés entre eux soit par des caractéristiques anatomiques, pathologiques, physiologiques, étiologiques ou fonctionnelles. Ex : « troubles des valves cardiaques » ou « troubles péricardiques ».

⁵ SMQ : Standardised MedDRA Queries. Sont des regroupements de preferred term (PT) correspondant à un type de pathologie. Ex : SMQ « Hypersensibilité » dans laquelle on trouvera des PT comme prurit, rash, bronchospasme...

Tableau 1: Récapitulatif des critères de requêtes Benfluorex (2015)

Sujet :	Requête 1 : tous les EI	Requête 2 : tous les EI sauf valvulopathies, HTP et fibroses pulmonaires
Critères de date	1985 au 21/04/2015	1985 au 18/06/2015
Substance	%BENFLUOREX%	%BENFLUOREX%
Imputabilité OMS	Suspect ou Interaction	Suspect ou Interaction
	Dernières versions approuvées (cas BNPV)	Dernières versions approuvées (cas BNPV)
Origine des cas	* CRPV * SERVIER (en transmission électronique directe avec BNPV) * Non transmission des cas QUALIMED/MYLAN	* CRPV * SERVIER (en transmission électronique directe avec BNPV) * Non transmission des cas QUALIMED/MYLAN
Gravité	Graves et non graves (CRPV) Graves (SERVIER)	Graves et non graves (CRPV) Graves (SERVIER)
Effets indésirables Critères spécifiques	Tous les effets indésirables rapportés ventilés par SOC selon la classification MedDRA	EXCLUSION des cas lorsqu'un de EI rapportés appartient : - HLTG valvulopathies Troubles des valvules cardiaques - et/ou SMQ étroite HTAP - et/ou Fibrose (liste des PT du CRPV de l'HEGP) voir annexe 3
Résultat : Total nombre de cas	Non renseigné	1973
résultats : total nombre d'EI	38271	5693

Tableau 2 : récapitulatif des critères de requêtes benfluorex (2015) - Suite

	Requête 2 : Recherches plus spécifiques		
Sujet :	1 ^e recherche : tumeurs	2 ^e recherche : troubles anxio dépressifs	3 ^e recherche : Décès
Critères de date	1985 au 18/06/2015	1985 au 18/06/2015	1985 au 18/06/2015
Substance	%BENFLUOREX%	%BENFLUOREX%	%BENFLUOREX%
Imputabilité OMS	Suspect ou Interaction	Suspect ou Interaction	Suspect ou Interaction
	Dernières versions approuvées (cas BNPV)	Dernières versions approuvées (cas BNPV)	Dernières versions approuvées (cas BNPV)
Origine des cas	* CRPV * SERVIER (en transmission électronique directe avec BNPV) * Non transmission des cas QUALIMED/MYLAN	* CRPV * SERVIER (en transmission électronique directe avec BNPV) * Non transmission des cas QUALIMED/MYLAN	* CRPV * SERVIER (en transmission électronique directe avec BNPV) * Non transmission des cas QUALIMED/MYLAN
Gravité	Graves et non graves (CRPV) Graves (SERVIER)	Graves et non graves (CRPV) Graves (SERVIER)	Graves et non graves (CRPV) Graves (SERVIER)
Effets indésirables Critères spécifiques	SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) et EXCLUSION des cas pour lesquels lorsqu'un de ces des EI a été rapportés appartient : - HLG T Troubles des valvules cardiaques valvulo - et/ou SMQ étroite HTAP - et/ou Fibrose (liste des PT du CRPV de l'HEGP)	EI psychiatriques : troubles anxio-dépressifs. PT choisis : dépression, anxiété, troubles mentaux, troubles affectifs, idées suicidaires, tentative de suicide, symptôme dépressif, dépression majeure). et EXCLUSION des cas pour lesquels lorsqu'un de ces des EI a été rapportés appartient : - HLG T Troubles des valvules cardiaques valvulo - et/ou SMQ étroite HTAP - et/ou Fibrose (liste des PT du CRPV de l'HEGP)	L'union des cas de : - gravité Décès - dont l' évolution d'au moins un des effets est - Fatal - Décès dû à l'effet - Effet ayant pu entraîner le décès - Décès sans rapport avec l'effet - dont au moins un des effets appartient au HLT Décès et mort subite et EXCLUSION des cas pour lesquels lorsqu'un de ces des EI a été rapportés appartient : - HLG T Troubles des valvules cardiaques valvulo - et/ou SMQ étroite HTAP - et/ou Fibrose (liste des PT du CRPV de l'HEGP)
Résultat : Total nombre de cas	74	115	172

3. Résultats

3.1. Détection automatisée des signaux

Pour l'analyse par HLT, les associations significatives entre benfluorex et EI sont les suivantes (plus l'index est faible plus l'association statistique est forte). La colonne « count » recense le nombre de cas rapportés aux CRPV sur la période 2000-2015 :

Index	HLT_NAME_FR	COUNT
6	Troubles valvulaires aortiques	1546
7	Interventions thérapeutiques des valvules cardiaques	218
8	Troubles valvulaires mitraux	1368
9	Hypertensions pulmonaires	467
10	Affections de la valvule tricuspide	332
96	Affections valvulaires cardiaques NCA	151
256	Anomalies respiratoires	361
452	Nécrose aortique et insuffisance circulatoire	52
845	Affections des valvules pulmonaires	30
2276	Explorations auscultatoires cardiaques	15
2435	Affections myocardiques NCA	19
5054	Interventions thérapeutiques artérielles (excl aortiques)	6
5831	Troubles ischémiques de l'artère coronaire	39
7409	Cardiomyopathies	16
8151	Insuffisances cardiaques NCA	37
9352	Affections pleurales NCA	4
9494	Interventions thérapeutiques aortiques	3
10775	Anomalies artérielles coronaires NCA	8
12202	Etats asthéniques	149
12326	Troubles vasculaires spécifiques au site NCA	11
13048	Signes et symptômes cardiaques NCA	24
14953	Douleur et gêne NCA	43
15976	Absence d'effet indésirable	11
17738	Tests vasculaires NCA (incl pression sanguine)	15
17905	Interventions thérapeutiques vasculaires NCA	3
18432	Interventions thérapeutiques cardiaques NCA	2
18816	Troubles hypertensifs vasculaires NCA	28
20206	Complications cardiaques de l'hypertension artérielle	2
23413	Malformations congénitales du septum cardiaque	5
23889	Procédures thérapeutiques de dispositif cardiaque	2
25107	Explorations de la fonction cardiaque	5
25211	Explorations auscultatoires vasculaires	2
28211	Problèmes liés au handicap	3
28531	Troubles dépressifs	15
32054	Péricardites non infectieuses	5
34735	Insuffisances ventriculaires gauches	3

Les principales associations benfluorex-EI qui ressortent sont les atteintes valvulaires ; les atteintes pulmonaires de type HTP ou atteintes pleurales ; les atteintes cardiaques (affections des coronaires ou cardiomyopathies principalement) ; les atteintes vasculaires de type hypertension et les troubles dépressifs.

3.2. 1^{ère} requête réalisée le 21.04.2015

3.2.1. Présentation générale des EI rapportés par SOC

Cette requête a retrouvé 38271 EI (6298 EI CRPV et 31973 EI Servier). Les EI les plus fréquents pour chaque SOC sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les EI graves, non listés dans le RCP de Médiator ou ne se rapportant pas aux effets connus de type HTP, valvulopathies, fibroses pulmonaires (qui sont analysés à part par les CRPV de Lyon et HEGP) apparaissent en gras.

Note : Les EI fréquents et/ou graves mais non spécifiques ou peu informatifs (ex : Dyspnées) sont présentés à titre informatif mais non surlignés en gras.

SOC	CRPV + Laboratoire	
	nombre d'EI (% par rapport au total des EI) [nb d'EI /personnes exposées]	EI les plus fréquents
Affections cardiaques	22 577 (59%) [0,1-1%]	IA /VA : 4876 IM / VM : 5170 IT / VT : 1678 IP/ VP : 129 Valvulopathies et insuffisances valvulaires total : 11853 autres atteintes : - Myocardiques : cardiomyopathies, hypertrophies ventriculaires (3645) - Conduction, troubles du rythme (2611) - Insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque (568) - troubles artériels coronaires (915)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 964 (10%) [0,1-1%]	HTP/HTAP (1144) ; dyspnée (1360) ; Œdème pulmonaire (213) ; BPCO (98) ; Embolie pulmonaire (95) ; insuffisance respiratoire (146) ; troubles pleuraux (73)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1894 (5%) [0,01-0,1%]	asthénie/fatigue (518) ; douleur thoracique (360) ; malaise (221) ; décès (189)
Affections vasculaires	1573 (4%) [0,01-0,1%]	Hypertension (662) ; Sténose, dilatation, calcification aortique (321) ; phlébite, thrombose veineuse, thrombophlébite (73) ;
Actes médicaux et chirurgicaux	1436 (4%) [0,01-0,1%]	intervention cardiaque (1112) dont chirurgie valvulaire (1012) pontage de l'artère coronaire (71) insertion de stent artériel coronaire (29) angioplastie (28)
Affections du système nerveux	1267 (3%) [0,01-0,1%]	Troubles vasculaires du SNC : AIT, AVC, infarctus cérébral et thrombose cérébrale (220) Troubles de l'équilibre (169) troubles de la conscience : syncope, perte de conscience (177) coma (16) céphalées (131)
Investigations	1047 (3%) [0,01-0,1%]	Pression pulmonaire augmentée (390) pression artérielle augmentée (62) Augmentation des enzymes hépatiques : ALAT, ASAT, gammaGT (85) souffle cardiaque (14)
Affections psychiatriques	760 (2%) [0,01-0,1%]	dépression (272) dont idées suicidaires/tentatives de suicides (15) anxiété (242) agitation (19)

		hallucination (14) état confusionnel/désorientation (44)
Affections gastro-intestinales	501 (1%) [0,01-0,1%[diarrhées (76) nausées (53) vomissement (44) pancréatite (32) Inflammations gastro-intestinales : œsophagite, gastrite (38)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	470 (1%) [0,01-0,1%[arthrite, arthralgie (133) dont Rhumatisme articulaire aiguë (5) myalgie / douleurs musculaires (86)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	392 (1%) [0,01-0,1%[Diabète NCA (109) ; diabète de type 2 (67) ; diabète de type 1 (4) Troubles lipidiques (71) : Hypercholestérolémie (23), dyslipidémie (35), hyperlipidémie (8) ; hypertriglycéridémie (5) hypoglycémie (6) hyponatrémie (4)
Infections et infestations	334 (<1%) [0,01-0,1%[bronchite, pneumonie, infection pulmonaire,... (93) endocardite (34), péricardite (2)
Affections congénitales, familiales et génétiques	319 (<1%) [0,01-0,1%[malformations cardiaques (308) dont : cardiomyopathie hypertrophique (214) ; malformation des valves cardiaques (74)
Affections du rein et des voies urinaires	275 (<1%) [0,01-0,1%[Insuffisance rénale NCA (84) ; insuffisance rénale aiguë (45) ; IR chronique (33) ; néphropathie (19)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	259 (<1%) [0,001-0,1%[prurit (37) urticaire (31) rash (21) angioedème (20) erythème (10) eczema (11)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	223 (<1%) (<0,01%)	tumeurs du sein (45) dont malignes (35) tumeurs thyroïdiennes (24) dont malignité non précisée (20) maladies hématologiques : leucémies, lymphomes... (18) tumeur de la prostate (16) dont malignes (12) tumeurs du poumon (15) dont malignes (14) tumeurs du SNC : méningiomes, hémangiome... (14) tumeurs de l'utérus (13) dont malignes (6) tumeurs colorectales (10) Cancer du rein (8) tumeurs hépatiques (7) dont malignes (1) tumeurs pancréatiques (6)
Affections hépatobiliaires	194 (<1%) (<0,01%)	Stéatose hépatique (35) troubles de la vésicule biliaire (22) et hépatobiliaires (14) lésions hépatocellulaires (12) et hépatite (31) cirrhose hépatique (13) insuffisance hépatique (5) troubles du foie (hépatomégalie, fonction anormale) (11)
Affections hématologiques et du système lymphatique	150 (<1%) (<0,01%)	Anémie (69) thrombopénie (19) agranulocytose, neutropénie (12) lymphadénopathie (11)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	144 (<1%) (<0,01%)	Chute (50) fractures et luxations (20) exposition pendant la grossesse (15) erreur médicamenteuse, surdosage (7) complication du remplacement de valve cardiaque (4)
Affections oculaires	137 (<1%) (<0,01%)	rétinopathie (23) troubles de la vue : baisse acuité visuelle, amaurose... (48) thrombose artère ou veine rétinienne (11)

Affections endocriniennes	127 (<1%) (<0,01%)	hypothyroïdie (47) troubles thyroïdiens non précisés (12) Hyperthyroïdie (17) thyroïdite (11) dont autoimmune (9) hyperparathyroïdie (5) troubles surrénaliens (11)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	115 (<1%) (<0,01%)	vertiges (74)
Affections des organes de reproduction et du sein	42 (<1%) (<0,01%)	dysérection (11) prostatite (3) affections du sein : kystes, masses (6) kystes ovariens (6)
Affections du système immunitaire	35 (<1%) (<0,01%)	choc anaphylactique (14) et anaphylactoïdes (7) hypersensibilité (9)
Caractéristiques socio-environnementales	22 (<1%) (<0,01%)	incapacité (18)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	9 (<1%) (<0,01%)	Grossesse extra-utérine (3) avortement spontané (2)

3.3. 2^{de} requête réalisée le 18.06.2015

3.3.1. Présentation générale des EI rapportés par SOC

L'analyse de la requête précédente (du 21.04.2015) a montré de nombreux EI rapportés dans un contexte de valvulopathies ou d'HTP.

La seconde requête a exclu les cas de valvulopathie, d'HTP et d'atteintes pleurales. Au total, **5693 EI** rapportés ont été retrouvés (1369 EI CRPV et 4324 EI Servier), correspondant à **1973 cas**.

Le nombre d'EI par SOC est présenté dans le graphique ci-dessous. Les EI rapportés appartiennent principalement aux SOC suivants : affections cardiaques (20% des EI rapportés) ; affections respiratoires (15% des EI rapportés) et troubles généraux (14% des EI rapportés).

La répartition des EI provenant des CRPV et des laboratoires Servier est présentée en annexe 2.



Figure 1: EI (CRPV + Laboratoire) rapportés par SOC

Les effets indésirables appartenant à ces SOC sont détaillés dans les sections ci-dessous. Les EI ont été regroupés par type d'atteinte pour une meilleure lisibilité. Seuls les EI les plus fréquents et/ ou EI graves sont présentés.

Les EI graves, non listés dans le RCP de Médiator apparaissent en gras. Les EI fréquents et/ou graves mais non spécifiques ou peu informatifs (ex : Dyspnées) sont présentés à titre informatif mais non surlignés en gras.

3.3.2. Affections cardiaques (n = 1150 EI)

Les affections cardiaques rapportées sont les suivantes :

	Type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI rapportés (% EI/ nb personnes exposées)

Troubles coronaires	Troubles coronaires (dont IDM)	287 (103)	5% (0,01%)
Troubles du rythme	Troubles du rythme et de la conduction (dont tachycardie) (dont fibrillation auriculaire) (dont arythmies) (dont bloc de branche D ou G)	322 (82) (41) (32) (42)	6% (0,01%)
Troubles du myocarde (n= 344)	cardiomyopathies hypertrophiques, hypertrophie auriculaire ou ventriculaire ou septale	104	2% (< 0,01%)
	myocardiopathies congestives	19	< 1% (< 0,01%)
	Cardiomyopathie ischémique	60	1% (< 0,01%)
	cardiomyopathie hypertensive	33	< 1% (< 0,01%)
	Insuffisance cardiaque	59	1% (< 0,01%)
	arrêts cardiorespiratoires	11	< 1% (< 0,01%)
autres troubles (n=132)	palpitations troubles cardiaques (non précisé) troubles péricardiques	80 38 6	NA

3.3.3. Affections respiratoires et médiastinales (n=841)

	Type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
troubles respiratoires (n=694)	dyspnée	511	< 1% (< 0,01%)
	insuffisance respiratoire aiguë/détresse respiratoire	30	
	apnées du sommeil	65	
autres atteintes	insuffisance respiratoire chronique	5	NA
	affections des voies aériennes supérieures (épistaxis, œdème laryngé)	11	
troubles bronchiques (n=68)	asthme	23	< 1% (< 0,01%)
	BPCO	29	
	obstruction des voies aériennes	8	
	bronchospasme	3	
œdèmes pulmonaires / pneumopathies (n= 40)	œdèmes pulmonaires	18	< 1% (< 0,01%)
	pneumopathies	15	
troubles vasculaires pulmonaires	embolie pulmonaire	25	< 1% (< 0,01%)

3.3.4. Troubles généraux (n=825)

type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Fatigue, asthénie	254	NA
pas d'EI rapporté	70	
Décès	84	1% (< 0,01%)
œdèmes (généralisés, périphériques, de la face)	101	NA
douleurs thoraciques	139	

Les cas de décès sont discutés dans le paragraphe 3.4.

3.3.5. Troubles du SNC (n=433)

type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Troubles vasculaires du SNC (AVC, AIT, ...)	86	2% (<0,01%)
perte d'équilibre	65	NA
troubles des mouvements (tremblements, paralysie,...)	33	
somnolence	30	
Troubles de la cognition (amnésie...)	25	
Neuropathies	17	
Crises convulsives	4	

Concernant les AVC, le caractère ischémique ou hémorragique n'est pas précisé dans plus d'un tiers des cas.

3.3.6. Affections vasculaires (n=335)

	type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Artériosclérose, sténose, insuffisance vasculaire et nécrose	sténose aortique, artériosclérose, artériopathie occlusive périphérique	65	1% (<0,01%)
thromboses	thromboses	10	< 1 % (<0,01%)
	phlébites	5	< 1 % (<0,01%)
Pression sanguine	Hypertension	149	3% (<0,01%)
	hypotension	9	< 1 % (<0,01%)
	troubles aortiques (calcification, dilatation)	21	

3.3.7. Affections psychiatriques (n=285)

Sur 285 EI rapportés (5% des EI totaux), 130 (2% des EI totaux) concernaient des troubles de type anxiété ou dépression. Le reste des EI était soit non grave soit déjà connu (hallucinations, troubles confusionnels).

Une requête a été réalisée dans la BNPV au 18.06.2015 afin d'extraire les cas de troubles anxieux et dépressifs liés à la prise de benfluorex (sans valvulopathie, HTP ou fibrose concomitante). Les PTs utilisés ont été les suivants :

- Dépression
- Anxiété
- Troubles mentaux
- Troubles affectifs
- Tentative de suicide
- Idées suicidaires
- Symptôme dépressif
- Dépression majeure

Au total, 115 cas ont été retrouvés. Ces cas ont été notifiés entre 1993 et 2015 mais majoritairement après 2011. Sur 115 cas, 84 sont confirmés médicalement.

Année de notification	1993	2006	2008	2011	2012	2013	2014	2015
nombre de cas notifiés	2	1	1	35	9	13	31	23

Année de survenue	≤ 2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de cas	23	5	4	7	10	49	10	2	1

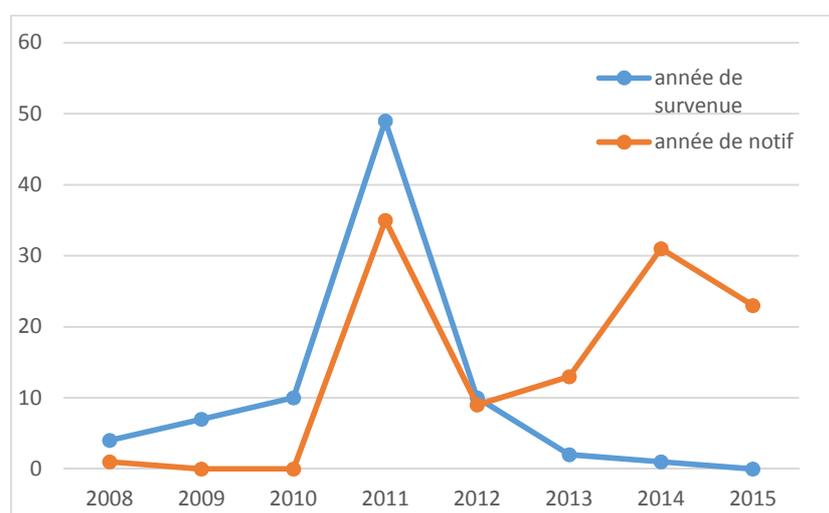


Figure 2: nombre de cas par année de survenue et par année de notification

Les EI rapportés sont : dépression (55) ; anxiété (43) ; anxiété + dépression (8) ; troubles mentaux (7) ; idées suicidaires/ tentatives de suicide (5). La fréquence de ces EI est faible, correspondant à moins de 1% des EI rapportés et moins de 0,01% du nombre de patients exposés. A noter, qu'aucun des cas d'idées/tentatives de suicide n'ont conduit au décès.

Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes :

Sexe	43 Hommes / 72 femmes
âge	moyenne = 56 ans ; Min= 22 / Max = 82
antécédents notables	3 cas avec anxiété ou dépression comme ATCD 59 cas avec ATCD non renseignés 53 cas avec autres ATCD non psychiatriques
durée de TT par Benfluorex	moyenne : 5 ans médiane : 4 ans min 1 jour ; max 22 ans

Sur 115 cas, 69 étaient considérés comme étant graves dont 6 décès. Hormis les pathologies psychiatriques sous-jacentes (dépression ou anxiété), la cause des décès n'était pas toujours renseignée. Dans 1 cas la cause du décès n'est pas connue, dans 3 cas la cause exacte du décès n'est pas connue mais les patients avaient une pathologie cardiovasculaire (HTA, infarctus du myocarde, maladie coronaire) concomitante. Dans 1 cas le patient est décédé d'un AVC. Enfin dans le dernier cas, la patiente, atteinte de troubles du comportement et dépression (selon la fille de la patiente),

Concernant les médicaments concomitants, dans 13 cas sur 115 des médicaments utilisés en psychiatrie étaient co-prescrits : dans 6 cas des anxiolytiques, dans 4 cas des antipsychotiques et dans 11 cas des antidépresseurs. Dans tous ces cas, le traitement avait été débuté avant la survenue des troubles psychiatriques.

Le délai moyen d'apparition des EI rapportés est de 6,7 ans. Dans 80 cas sur 115, les EI sont apparus après l'arrêt de commercialisation du Mediator en 2009 avec une durée moyenne de traitement par Médiator chez ces 80 patients de 4 ans.

L'analyse des cas de troubles anxio-dépressifs montre que la majorité des EI sont survenus après l'arrêt de commercialisation du Médiator (après 2009).

3.3.8. Investigation (n=258)

	type d'atteintes	nombre d'EI
Explorations cardiaques et vasculaires (excl tests enzymatiques)	souffle cardiaque	38
	souffle aortique	5
	pression artérielle augmentée	22
	FEV diminuée	6
Explorations hépatobiliaires	Transaminases augmentées	43
	gamma GT augmentées	16
	augmentation enzymes NAC	6
fluctuation du poids	poids augmenté	38
	poids diminué	21

3.3.9. Affections Gastro-intestinales (n=249)

	type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
	signes et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissement, troubles du transit)	123	
	troubles pancréatiques	20	< 1 % (<0,01%)
troubles gastriques (n=25)	ulcères gastriques ou duodénal	4	< 1 % (<0,01%)
	gastrites, dyspepsie	9	
	oesophagite	4	
	reflux gastro-intestinal	7	

3.3.10. Affection de la peau et du tissu sous cutané (n=211)

type d'atteintes	nombre d'EI
Affections dermiques et épidermiques (rash, prurit, eczema, erythème)	119
Angioedèmes et urticaires	48
Affections des annexes cutanées (glandes sudoripares, poils, cheveux)	25
Anomalies vasculaires de la peau (purpura, vasculite)	14

3.3.11. Affections musculo-squelettiques et systémiques (n=189)

La majorité des EI rapportés dans ce SOC concernent des douleurs musculaires (myalgies, contractures musculaires...) avec un total de 51 EI et des douleurs articulaires (arthralgies, ostéoarthrite, arthrite...) avec un total de 63 EI.

3.3.12. Troubles du métabolisme et de la nutrition (n=125)

type d'atteintes	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
diabète (dont DT2)	65 (17)	1% (<0,01%)
Anomalies lipidiques (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie)	18	<1% (<0,01%)
surpoids-obésité	5	

3.3.13. Actes médicaux et chirurgicaux (n=122)

type de chirurgie	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Chirurgie valvulaire	23	<1% (<0,01%)
Chirurgie cardiaque lié à une ischémie (pontage, stent,...)	54	<1% (<0,01%)
Chirurgie cardiaque pour implantation de défibrillateurs	15	<1% (<0,01%)
chirurgie ortho	15	<1% (<0,01%)

3.3.14. Affections hépatobiliaires (n=89)

type d'atteinte	nombre d'EI
hépatite NAC	29
lésions hépatiques (hépatite aiguë, chronique, stéatose)	61
atteintes des voies biliaires (dont hépatite cholestatique)	19

3.3.15. Infections et infestations (n=83)

type d'infection	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
voies urinaires (cystite, pyélonéphrite)	5	<1% (<0,01%)
voies aériennes (bronchite, bronchopneumonie)	20	
infections cardiaques (endocardite, péricardite)	3	

3.3.16. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (n= 74)

Les 74 EI correspondent à 74 cas. Parmi ces 74 cas, 3 avaient une chronologie incompatible, c'est-à-dire que les tumeurs rapportées étaient apparues avant la prise de médiateur et 3 ne rapportaient pas d'effets à type de tumeurs. Au total donc **68** cas rapportant des EI de type tumeur ont été rapportés. La localisation des tumeurs est précisée dans le tableau ci-dessous :

	Localisation	nb d'EI	type		
			Cancéreuse	bénigne	tumeur non précisée
Autres	Prostate	11	8	1	2
	Testicule	2	1	1	
	Hépatique	6	1	3	2
	hémangiome du foie	2		2	
	Pancréas	3	3		
	Lymphomes	1	1		
	Thymome	1	1		
	Rein	1	1		
	Poumon	5	5		
	Gastro-intestinal	6	3	2	1
	Myélofibrose	1			
	Kyste surrénal	1			
	Kyste médiastinal	1			
	Tumeur maligne	1			
	Kyste synovial	1			
	Tumeurs endocrines	glande salivaire	1	1	
lipome		1			
méningiomes		4		4	
Tumeurs endocrines	hypophyse	3		2	1
	thyroïde	6	1		5
SEIN et organes génitaux	sein	14	11	2	1
	utérus	3	1	2	

Au niveau des **caractéristiques** des 68 patients,

Caractéristiques	
Sexe	36 femmes et 32 hommes
âge	moyenne : 59 ans médiane : 60 ans min : 24 et max : 82
Notification	2011 : 17 cas 2012 : 15 cas 2013 : 8 cas 2014 : 17 cas 2015 : 11 cas
durée de traitement par médiateur	moyenne : 6,7 ans [min : 6 mois à max : 21 ans] (renseigné dans 56 cas / 68)
délai entre début de TT et notification de l'EI	moyenne : 6 ans [min : 6 mois à max : 21 ans] (renseigné dans 60 cas / 68)

Critères de gravité : 64/68 cas sont classés comme graves dont 15 décès. Parmi ces décès :

- 4 décès dans un contexte de cancer de la prostate : 3 décès sont directement liés à la pathologie cancéreuse ; 1 décès dû à un infarctus du myocarde ;
- 3 décès dans un contexte de cancer du pancréas : les 3 décès sont dus à la pathologie cancéreuse ;
- 3 décès dans un contexte de cancer du poumon : les 3 décès sont dus à la pathologie cancéreuse ;
- 3 décès dans un contexte de cancer du sein : dans 1 cas le patient est décédé d'une hémorragie cérébrale et dans 2 autres cas la cause du décès n'est pas connue ;
- 1 décès de cause inconnue dans un contexte de polype du côlon ;
- 1 décès dans un contexte de cirrhose hépatique qui est une des causes du décès.

Antécédents : suivant la localisation des tumeurs, les antécédents notables étaient :

localisation	nombre d'EI	dont avec antécédent (type)
prostate	11	1 (tabac)
pancréas	3	1 (tabac)
tumeurs endocrines	hypophyse, glande salivaire (4) thyroïde (6)	3 (2 tabac et 1 opération de la thyroïde) 1 (goitre nodulaire)
sein	14	2 (tabac)
rein	1	1 (tabac + amiante)
poumon	5	1 (tabac)
gastro-intestinal	6	1 (tabac)

3.3.17. Affections du rein et des voies urinaires (n=63)

type d'atteinte	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Signes et symptômes du tractus urinaire (dysurie, polyurie...)	18	Fréquence de l'ensemble des EI rénaux = 1% (<0,01%)
insuffisance rénale non précisée	14	
Insuffisance rénale aiguë	8	
Insuffisance rénale chronique	7	
Néphrolithiases	2	
Néphropathies	8	

3.3.18. Affections de l'oreille et du labyrinthe (n=62)

type d'atteinte	nombre d'EI
Acouphènes	6
Vertige	50

3.3.19. Affections hématologiques et du système lymphatique (n=59)

type d'atteinte	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
anémie (dont par carence en fer ou vit B12)	14 (3)	Fréquence de l'ensemble des EI hématologiques = 1% (<i><0,01%</i>)
anomalie des leucocytes (neutropénies, agranulocytose, ...)	17	
thrombopénies	9	
pancytopénie	2	
thrombocytose	2	

3.3.20. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n=58)

type d'atteinte	nombre d'EI
Re-sténose de l'artère coronaire	7
Chute	16
erreur médicamenteuse (dose incorrecte)	6
mésusage	2
exposition pendant la grossesse	6
fractures osseuses	7

3.3.21. Affections oculaires (n=53)

type d'atteinte	nombre d'EI
troubles de la vision	23
atteinte de la rétine (dont rétinopathie)	14 (9)

3.3.22. Affections congénitales, familiales et génétiques (n=35)

type d'atteinte	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
Cardiomyopathie hypertrophique	25	<i><1% (<0,01%)</i>
autres malformations cardiaques	7	

3.3.23. Affections du système immunitaire (n=32)

type d'atteinte	nombre d'EI
réactions d'hypersensibilité,	14
chocs anaphylactiques,	13
réactions anaphylactoïdes	3

3.3.24. Affections endocriniennes (n=30)

	type d'atteinte	nombre d'EI	% EI/total EI (% EI/ total exposition)
troubles thyroïdiens (n=25)	Hypothyroïdie	12	Fréquence de l'ensemble des anomalies thyroïdiennes : <1% (<0,01%)
	hyperthyroïdie	2	
	goître	2	
autres atteintes endocriniennes	surréaliennes	2	

3.3.25. Affections des organes de reproduction et du sein (n=14)

type d'atteinte	nombre d'EI
troubles de la fonction érectile	6
affection de la prostate (kyste, hypertrophie)	3
affection du sein (gynécomastie, kyste)	4
métrorragies	1

3.3.26. Caractéristiques socio-environnementales (n=12)

type d'atteinte	nombre d'EI
Grabataire, incapacité	11

3.3.27. Affections gravidiques puerpérales et périnatales (n=6)

type d'atteinte	nombre d'EI
Accouchement	1
Grossesse du premier trimestre	1
Dystocie de l'épaule	1
Complication de la grossesse	1
Grossesse extra-utérine	1
Nouveau-né prématuré	1

3.4. Analyse des cas de décès hors valvulopathies, HTP et fibrose pulmonaire

172 cas ont été retrouvés (29 cas CRPV et 143 laboratoire). Trois cas ont été exclus de l'analyse : 2 cas pour lesquels le décès du patient n'est pas certain (pas d'information) et 1 cas de mort néonatale après une exposition *in utero* au Benfluorex. Ainsi 169 cas ont été analysés dont 131 cas médicalement confirmés.

Année de notification :	1980-2009	9
	2009	1
	2010	2
	2011	26
	2012	13
	2013	14
	2014	83
	2015	21
Sexe :		
Hommes	103	
Femmes	66	
Âge (ans) :		
Moyen	61	
Médian	61	
Min-max	24 - 97	
Antécédents	Diabète	61
	Hypertension artérielle	48
	dyslipidémie	23
	hypercholestérolémie	14
	hypertriglycéridémie	13
	surpoids	60
	obésité	
	surcharge pondérale	
	cardiomyopathie	13
	infarctus du myocarde	4
	tabagisme	25
	Alcool	4
	BPCO	4
insuffisance rénale	5	
Durée de traitement (en années) :		
Moyen	5,6	
Médian	4	
Min-max	9 jours- 26	

Les 169 cas de décès décrivent 627 EI. Les EI rapportés sont classés par SOC dans le tableau ci-dessous.

SOC	nombre d'EI (% des EI rapportés)
Affections cardiaques	203
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	113
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	64
Affections du système nerveux	53
Affections vasculaires	31
Infections et infestations	20
Affections psychiatriques	19
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	18
Investigations	17
Affections du rein et des voies urinaires	14
Affections gastro-intestinales	12
Troubles du métabolisme et de la nutrition	12
Affections hépatobiliaires	11
Actes médicaux et chirurgicaux	10
Affections musculo-squelettiques et systémiques	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6
Affections hématologiques et du système lymphatique	5
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5
Affections congénitales, familiales et génétiques	4
Affections oculaires	2
Affections endocriniennes	1

Le SOC général, est surreprésenté car le terme « décès » y est souvent codé (84 EI sur les 113). Le reste des EI est plutôt non spécifique avec des EI de type « malaise » ou « douleur ».

Le SOC cardiaque est le plus représenté avec 203 EI pour 95 cas. Les EI rapportés sont de type (en nombre d'EI) : cardiomyopathie (25) ; chocs cardiogéniques ou arrêts cardiorespiratoires (13) ; infarctus du myocarde ou atteinte coronaire (40) ; insuffisance cardiaque (18) ; troubles du rythme ou de la conduction (39) ; affections myocardiques (31). Il est important de noter que ces EI sont rapportés mais qu'ils ne sont pas forcément la cause des décès.

Concernant la cause des décès, il a été possible de l'identifier dans 93 cas. Cependant dans 11 cas il s'agissait d'un arrêt cardiorespiratoire sans autre information. Sur les 82 cas restant, les causes suivantes ont été retrouvées : cardiovasculaire (53) ; infectieuse (13) ou l'évolution fatale d'une maladie chronique comme le cancer (10) a été retrouvée.

Parmi les causes cardiovasculaires on peut distinguer (en nombre de cas): les infarctus du myocarde (17) ; l'insuffisance cardiaque (9) ; les troubles du rythme (7) ; les AVC (6); les embolies pulmonaires (6) ; des atteintes cardiaques non précisées (5) et des atteintes du myocarde ou des coronaires (2).

3.5. Synthèse et discussion des résultats

Tous les EI rapportés avec benfluorex depuis le début de sa commercialisation (1976) à 2015 ont été revus à partir des résultats de la détection automatisée des signaux et des requêtes dans la BNPV.

La détection automatisée des signaux sur les EI rapportés entre 2000 et Janvier 2015 a fait ressortir principalement les atteintes valvulaires, les atteintes pulmonaires de type HTP ; les atteintes pleurales ; les atteintes cardiaques (affections des coronaires ou cardiomyopathies principalement) ; les atteintes vasculaires de type hypertension et les troubles psychiatriques. Cette détection doit être interprétée en regard de la sur-notification observée depuis 2010 pour ce médicament et en particulier de la sur-notification des valvulopathies et HTP.

La 1^{ère} revue des EI rapportés dans la BNPV entre 1976 et Avril 2015 a rapporté majoritairement des EI en lien avec des atteintes valvulaires comme les cardiomyopathies ou les troubles de la conduction ou encore en lien avec les HTP comme les dyspnées, une insuffisance respiratoire, œdèmes ou embolies pulmonaires

La 2^{nde} revue qui excluait les EI en lien avec une valvulopathie, ou une HTP ou des atteintes pleurales a permis de mettre en évidence les **EI graves et non attendus** suivants avec le benfluorex (% du total des EI rapportés) :

- **Atteintes cardiaques** : des troubles du rythme (**6%**) ; des troubles des artères coronaires (**5%**) et des pathologies du myocarde (**3%**) ; insuffisance cardiaque (**1%**). Le reste des EI rapportés, y compris les chirurgies valvulaires ou cardiaques (pose de stent, pacemaker) représentent moins de 1%.
- **Troubles respiratoires** : L'EI « *Dyspnée* » était le plus rapporté (9%) mais n'est pas spécifique, aucune conclusion ne peut être tirée sur la notification de ce type d'EI. Le reste des EI rapportés dans ce SOC a une fréquence < 1%.
- **Troubles vasculaires du SNC** de type AVC et AIT représentent **2%** des EI rapportés. Le type d'AVC n'est pas clairement mentionné dans plus d'un tiers des cas.
- **Atteintes vasculaires** comme l'hypertension (**3%**) ou des maladies artérielles (artériopathies ou artérioscléroses) (**1%**) ont été rapportés. Les thromboses et phlébites représentent **moins de 1%** des EI rapportés.
- **Troubles de la fonction rénale** représentent **1%** des EI rapportés ;
- **Affections hématologiques** de type anémie, neutropénie, représentent **1%** des EI rapportés ;
- **Troubles thyroïdiens** représentent **moins de 1%** des EI rapportés ;
- **Troubles pancréatiques** représentent **moins de 1%** des EI rapportés.

L'analyse des 68 cas **de tumeurs** a montré que les localisations étaient diverses: prostate (11 cas) ; sein (14 cas) ; hépatique (6 cas) ; poumon (5 cas) ; thyroïde (6 cas) et gastro-intestinal (6 cas). Les patients étaient âgés en moyenne de 59 ans (médiane à 60 ans) et avaient des comorbidités associées comme le tabagisme (11 cas sur 68). Le décès du patient est rapporté dans 15 cas sur 68, avec une cause liée à la pathologie cancéreuse dans 9 cas.

L'analyse des 115 cas de **syndromes anxio-dépressifs** a montré que la majorité des EI (64%) étaient survenus après l'arrêt de commercialisation du Mediator en 2009. D'autre part, 13 patients sur 115 étaient déjà traités par des anxiolytiques ou des antidépresseurs avant la survenue des EI.

L'analyse des **décès** (169 cas au total) a montré que la cause des décès n'était pas toujours rapportée (seulement la moitié des cas). Lorsque la cause était identifiée, elle était d'origine cardiovasculaire dans 65% des cas, avec majoritairement des infarctus du myocarde (17 cas, soit 20% des décès).

Il est important de rappeler que l'indication du benfluorex était le traitement adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies (jusqu'en 2007) et traitement adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Aussi au vu des indications, la présence des **facteurs de risques cardiovasculaires associés** est probable.

L'analyse des EI est limitée en raison de l'absence d'information dans cette revue sur les antécédents médicaux des patients et les traitements concomitants.

3.6. Conclusion et proposition

L'analyse des données bibliographiques, de la détection automatisée des signaux et des deux requêtes de pharmacovigilance confirment deux signaux déjà connus : HTP et valvulopathie. Ces deux signaux font l'objet de suivis spécifiques par les CRPV de l'HEGP et de Lyon.

Un troisième signal représenté par les atteintes pleurales et mis en évidence lors d'un congrès de pneumologie en 2015 a été confirmé par la détection automatisée des signaux. Il fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance par le CRPV de l'HEGP.

Les effets anxio-dépressifs qui ressortent à la détection automatisée sont survenus majoritairement après l'arrêt de la commercialisation. De plus, des facteurs confondants comme des antécédents (dépression, anxiété) ou des traitements en rapport avec la pathologie sont présents.

De même, la mise en évidence de 20 % d'effets indésirables cardiaques inattendus (en dehors de valvulopathie et HTP), représentés par des troubles du rythme et des atteintes coronariennes est difficile à interpréter au regard de la pathologie sous-jacente et des comorbidités inconnues des patients.

En effet, les indications du Mediator ciblaient les patients diabétiques avec surcharge pondérale mais aussi les patients avec des hypertriglycémies (jusqu'en 2007).

ANNEXES

Annexe 1 : Evolution du RCP de Mediator.

	RCP 1979	RCP 1987	RCP 1997	RCP 2001	RCP 2002	RCP 2007
Rubrique 4.1		adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies. La poursuite du régime est toujours indispensable. Remarque : l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée	adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies. La poursuite du régime est toujours indispensable. Remarque : l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée	- Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies; - Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Remarque : L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.	- Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies; - Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Remarque : L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.	- Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.
Rubrique 4.3	Pancréatites chroniques avérées Grossesse par mesure de prudence	Pancréatites chroniques avérées	Pancréatites chroniques	- Hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un des constituants ; - Pancréatites chroniques avérées.	Hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un des constituants ; Pancréatites chroniques avérées.	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un des constituants. • Pancréatites chroniques avérées.
Rubrique 4.4	Les troubles métaboliques sont essentiellement observés chez l'adulte. Si après une période d'administration de quelques mois (3-6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques lipidiques n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés	Les troubles métaboliques sont essentiellement observés chez l'adulte. Si après une période d'administration de quelques mois (3-6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques lipidiques n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés	Les troubles métaboliques sont essentiellement observés chez l'adulte. Si après une période d'administration de quelques mois (3-6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques lipidiques n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés	Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant. Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante de concentrations sériques de lipides ou de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.	Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant. Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante de concentrations sériques de lipides ou de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques	Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant. Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une diminution satisfaisante des concentrations sériques de glucose n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

				<p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase</p>	<p>complémentaires ou différents doivent être envisagés.</p> <p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p>	<p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p>
Rubrique 4.6			<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En clinique, le nombre de grossesses exposées est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque malformatif ou fœtotoxique. En conséquence, il est préférable de ne pas utiliser le benfluorex pendant la grossesse, et ce d'autant que les hyperlipoprotéïnémies</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données</p>

			<p>de la femme enceinte ne représentent pas une indication de ce produit.</p> <p>Allaitement</p> <p>En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement</p>	<p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benfluorex lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas d'exposition fortuite, il conviendra d'interrompre ce traitement.</p> <p>Allaitement</p> <p>En l'absence de données sur le passage du benfluorex dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé au cours de l'allaitement</p>	<p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benfluorex lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas d'exposition fortuite, il conviendra d'interrompre ce traitement.</p> <p>Allaitement</p> <p>En l'absence de données sur le passage du benfluorex dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé au cours de l'allaitement</p>	<p>suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benfluorex lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas d'exposition fortuite, il conviendra d'interrompre ce traitement.</p> <p>Allaitement</p> <p>En l'absence de données sur le passage du benfluorex dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé au cours de l'allaitement</p>
Rubrique 4.8	<p>Digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou état vertigineux. Toutefois ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles. Les effets indésirables à long terme n'ont pu encore être appréciés par des études contrôlées</p>	<p>Digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou état vertigineux. Toutefois ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles.</p>	<p>Digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou état vertigineux.</p>	<p>Les effets secondaires suivants ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée) ; - asthénie ; - somnolence ; - état vertigineux. <p>Toutefois, ces effets s'observent plus particulièrement à des posologies élevées. Une susceptibilité individuelle a également été observée.</p>	<p>Les effets secondaires suivants ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, confusion, somnolence ou états vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles; - très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, oedème de Quincke; 	<p>Les effets secondaires suivants ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou états vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles ; • très rares cas de réactions anaphylactiques,

					<p>- élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rare).</p>	<p>hypotension, choc, rash cutané, urticaire, œdème de Quicke ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rares). • Confusion, troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception hallucinations (très rare).
--	--	--	--	--	--	---

Annexe 2 :

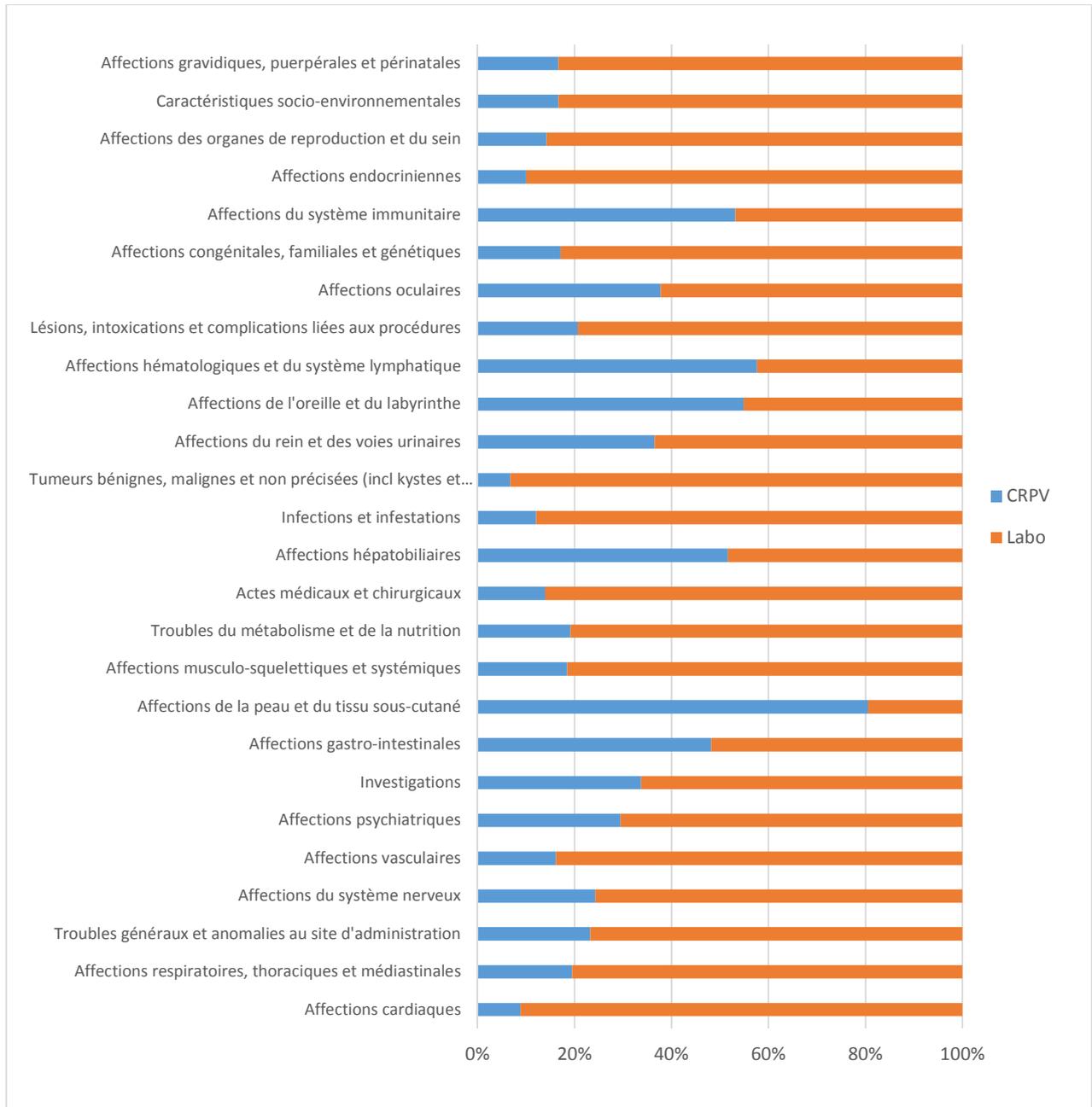


Figure 3 : Répartition (en %) des EI par SOC selon leur source (CRPV ou laboratoire)

Annexe 3 : Termes préférentiels (PT) utilisés pour la requête « fibrose » de l'HEGP

Epanchement pleural

Pleurésie

Fibrose pleurale

Pleurectomie

Pleuropéricardite

Péricardite

Fibrose rétropéritonéale

Fibrose pulmonaire