

RAPPORT D'EXPERTISE

Suivi national de pharmacovigilance sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex

MEDIATOR®

BENFLUOREX® Mylan et BENFLUOREX® Qualimed

(Benfluorex)

LABORATOIRES SERVIER ET QUALIMED/MYLAN

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 17/11/2015

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	15/02/2011
CRPV rapporteur	CRPV Paris-HEGP
CRPV Relecteur	CRPV de Lyon
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	SERVIER, QUALIMED/MYLAN
Date(s) de la dernière présentation en CTPV	11/09/2012

TABLE DES MATIERES

<u>I/ Introduction</u>	page 4
<u>II/ Généralités sur MEDIATOR® (benfluorex)</u>	page 5
<u>III/ Historique/Contexte/Objectifs</u>	page 5
<u>IV/ Méthodes</u>	page 6
<u>V/ Résultats</u>	page 7
Figure n°1 : Synthèse des cas analysés.....	page 8
Figure n°2 : Répartition mensuelle des cas par la date de déclaration.....	page 8
<u>1. Absence de cathétérisme cardiaque droit cas</u>	page 9
<u>2. Mention d'un cathétérisme cardiaque droit</u>	page 9
2.1. Diagnostic d'hypertension pulmonaire infirmé dans 17 cas	page 9
2.2. Diagnostic évoqué dans les 67 dossiers dont la PAPm n'est pas précisée	page 9
2.3. Diagnostic d'hypertension pulmonaire confirmé dans 105 cas	page 9
2.3.1 Sans résultat de la PAPO dans 11 cas	page 9
2.3.2 Hypertension artérielle précapillaire dans 49 cas	page 10
2.3.3 Hypertension post-capillaire ou mixte dans 45 cas	page 11
<u>VI/ Discussion des résultats</u>	page 12
Tableau n°1 : Synthèse et comparaison des résultats obtenus au cours des bilans successifs pour les cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire.....	page 12
Figure n°3: Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 49 cas d'HTAP sur la période 01/07/2012 au 31/03/2015.....	page 13
Figure n°4 : Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 156 cas d'HTAP recensés depuis la commercialisation au 31/03/2015.....	page 13
Tableau n°2 : Synthèse et comparaison des résultats obtenus au cours des bilans successifs pour les cas d'hypertension pulmonaire postcapillaire ou mixte	page 14
<u>VII/ Conclusions et propositions du CRPV</u>	page 15

Introduction : Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance sur les hypertensions pulmonaires (HTP) rapportées avec le benfluorex confié en février 2011 au centre de pharmacovigilance (CRPV) Paris-HEGP, un premier rapport a été présenté lors du comité technique de pharmacovigilance le 28/06/2011 et portait sur les cas recueillis depuis la commercialisation du benfluorex en 1976 jusqu'au 30/04/2011. Un second bilan a été réalisé jusqu'au 31/12/2011 et présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 11/09/2012. Pour ces deux rapports, l'ensemble des cas avaient été revus par un pneumologue présent au CTPV du 11/09/2012. Une première mise à jour des données sans expertise des cas par un pneumologue avait été réalisée jusqu'au 30/06/2012. Lors d'une réunion tenue le 13/04/2015, l'ANSM a demandé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'HEGP de réaliser une nouvelle mise à jour des cas d'hypertension pulmonaire rapportés sous benfluorex au système national de pharmacovigilance.

Méthodes : les cas d'HTP recueillis du 1^{er} juillet 2012 au 31 mars 2015 par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed/MyLAN) ont été analysés.

Principaux résultats et discussion : Entre le 01/07/2012 et le 31/03/2015, le système national de pharmacovigilance a recueilli un total de 699 cas codés en HTP. La notion de réalisation d'un KTCD n'est retrouvée que dans 189 dossiers de pharmacovigilance avec 59 cas notifiés aux CRPV (78.7% des cas CRPV), 129 cas transmis par les laboratoires Servier (20.7% des cas Servier), 1 par les laboratoires Mylan/Qualimed. Le détail des résultats du cathétérisme cardiaque droit permet de classer 49 cas en hypertension artérielle pulmonaire précapillaire (HTAP) avec 3 cas d'évolution fatale et 45 cas d'HTP post-capillaire ou mixte (7 cas d'évolution fatale). Sur cette période, parmi le nombre total de cas déclarés, la proportion des cas d'HTAP avec résultats détaillés du cathétérisme cardiaque droit diminue : 21% lors du premier bilan contre 7% actuellement. Néanmoins les caractéristiques des cas rapportés restent similaires au cours du temps, même si on note pour ce dernier bilan une diminution des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (18% versus 35% lors du bilan fin 2011). Sur cette période, la comparaison des dates de diagnostic et des dates de déclaration au système national de pharmacovigilance montre la persistance d'un retard à la notification des 49 cas d'HTAP confirmée. Depuis le début du suivi, une diminution des diagnostics et de la notification des cas est observée par rapport à 2011 ; néanmoins, de 2012 à 2014 de nouveaux cas ont été diagnostiqués (entre 8 et 13 cas selon l'année) et notifiés (entre 15 et 21 cas selon l'année). Pour les HTP postcapillaires et mixtes, la proportion des cas validés diminue également (6,4% versus 15.1% lors du bilan jusqu'en fin 2011). Le sexe ratio diminue avec augmentation de la proportion d'hommes alors que la répartition des indications reste similaire (anorexigène dans 33% versus 38% lors du bilan au 31/12/2011) et sans variation des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (31.1% versus 32.4%). Dans les deux types d'atteinte (HTAP et HTP postcapillaire ou mixte), les moyennes des PAPm et des PAPO du premier bilan au 31/12/2011 et de la mise à jour des données en 2015 ont été comparées par un test de Student et les résultats ne retrouvent pas de différence significative.

Conclusions et propositions : Des cas d'hypertension pulmonaire chez des patients ayant été exposés au benfluorex continuent à être diagnostiqués et déclarés spontanément au système national de pharmacovigilance. Ainsi, 1,5 cas d'HTAP précapillaire confirmée par le détail du cathétérisme cardiaque droit ont été déclarés par mois sur la dernière période du suivi de pharmacovigilance allant de juillet 2012 à fin mars 2015, ce qui est logique par rapport au délai médian de diagnostic d'environ de 9 ans retrouvé sur l'ensemble du suivi. Globalement, les caractéristiques des cas rapportés lors de ce suivi semblent superposables à celles des cas précédemment rapportés. Il existe néanmoins une nette diminution de la proportion de nombre de cas documentés exploitables, notamment pour les cas transmis par les laboratoires. Pour le critère de définition d'une hypertension pulmonaire, qui nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, 78.7% des cas CRPV mentionnent cet item contre seulement 20.7% des cas transmis par les laboratoires Servier. Ces données,- persistance de la notification de cas d'HTP,- long délai de diagnostic,- problème de codage des cas par les laboratoires, nous incitent à proposer la poursuite du suivi de pharmacovigilance selon des modalités différentes. Nous souhaitons une transmission des cas par les laboratoires uniquement après recherche dans le commentaire de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour cibler les cas d'intérêt, et avec précision sur l'âge avec la date de naissance.

I/ Introduction

Généralités sur la ou les spécialités concernées par le suivi (cf. tableau)

	PRINCEPS	GENÉRIQUE <i>Si concerné</i>
Nom commercial	MEDIATOR	BENFLUOREX QUALIMED, BENFLUOREX MYLAN
DCI	BENFLUOREX	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés enrobés, 150 mg	
Classe pharmacologique	ATC : autres antidiabétiques, insulines exclues (A10BX06)	
Indication(s)	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)		
Titulaire d'AMM / Exploitant	Servier	Mylan/Qualimed
Date d'obtention de l'AMM	16/07/1974	Mylan : 10/03/2008 Qualimed : 26/03/2008
Date de commercialisation en France	19/08/1976	Mylan : 06/10/2009
Date de retrait en France	30/11/2009	
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	aucun actuellement	

II/ Généralités sur MEDIATOR® (benfluorex)

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) : AMM nationale en 1974 et commercialisation en France de 1976 à novembre 2009. Indications en 1976 : « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale et adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycémidémies* ». Le benfluorex a été retiré du marché le 30 novembre 2009 à la suite de l'observation de cas d'atteintes valvulaires cardiaques.

Données de pharmacodynamie et Données pharmacocinétiques : Métabolisme hépatique ; deux métabolites principaux : S1475 et la norfenfluramine (NF). Après administration de benfluorex, la NF représente 5% du taux circulant du métabolite principal S1475. Après administration de fenfluramine, le taux circulant de NF représente 30% du taux circulant de fenfluramine. La NF produite à partir de benfluorex est retrouvée dans les urines [2%] // 7.4% pour la NF produite à partir de la fenfluramine. « La NF est donc un métabolite commun du benfluorex et des fenfluramines. Pour le benfluorex, le NF ne représente environ que 4% de l'exposition aux autres métabolites alors que ce pourcentage est de 33% avec la dexfenfluramine et de 10.6% avec la fenfluramine. Cependant, le niveau d'exposition de la NF (AUC) est similaire entre benfluorex, fenfluramine et dexfenfluramine aux doses thérapeutiques utilisés » [communiqué Afssaps 16/11/2010]. Le benfluorex peut donc être considéré comme un précurseur du métabolite actif la nor-fenfluramine. Malgré la production de NF, la propriété PD anorexigène n'a jamais été attribuée au benfluorex [CTPV dec 1998]

III/ Historique/Contexte/Objectifs

➤ Rappel historique :

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance sur les hypertensions pulmonaires rapportées avec le benfluorex, un premier rapport avait été présenté lors du comité technique de pharmacovigilance le 28/06/2011 et portait sur les cas recueillis depuis la commercialisation du benfluorex en 1976 jusqu'au 30/04/2011. Un second bilan avait été réalisé jusqu'au 31/12/2011 et présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 11/09/2012. Pour ces deux rapports, l'ensemble des cas avaient été revus par un pneumologue qui était présent lors de la seconde présentation au CTPV du 11/09/2012.

Résumé du second bilan réalisé jusqu'au 31/12/2011 et présenté au CTPV du 11/09/2012 :

Au 31/12/2011, le système national de pharmacovigilance avait recueilli un total de 450 cas, dont 196 cas confirmés d'hypertension pulmonaire (HTP) sous benfluorex, correspondant à 95 cas d'HTP précapillaire et 68 cas d'HTP postcapillaire (les 33 autres cas étant insuffisamment documentés pour déterminer le type d'HTP). La comparaison des dates de diagnostic et des dates de déclaration au système national de pharmacovigilance fait apparaître un retard important de déclaration de ces effets indésirables. 13 décès sont recensés parmi ces 163 cas d'HTP (8%) soit 10,5% des HTP précapillaires (10 cas d'évolution fatale) et 4,4% des HTP postcapillaires (3 cas d'évolution fatale).

Parmi les 95 cas d'HTP précapillaire, sont dénombrés 17 cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) isolée chez des patients uniquement exposés au benfluorex.

Le taux de notification d'HTAP sous benfluorex est estimé entre 2,5 et 6,4 cas pour 1 million de patients traités ou entre 2,3 et 3,4 cas pour 1 million de patients-années, pour une incidence annuelle spontanée estimée à 2,4 cas par million d'habitants en France. A ces 17 cas peuvent être ajoutés les 8 cas supplémentaires recensés par le réseau des centres de compétence et a priori non encore déclarés au système national de pharmacovigilance. Ce bilan confirme l'existence d'HTAP imputables au benfluorex. La poursuite du suivi est nécessaire pour estimer le nombre de cas d'HTAP après exposition au benfluorex. La bonne documentation des déclarations par les cliniciens et les CRPV est indispensable. Le suivi de l'évolution clinique de ces patients exposés au benfluorex et ayant développé une hypertension pulmonaire doit être réalisé par les cliniciens des centres de compétence et du centre de référence.

Mise à jour des données :

Une première mise à jour des données sans expertise des cas par un pneumologue avait été réalisée jusqu'au 30/06/2012. Au cours du premier semestre 2012, **124 nouveaux cas** codés comme hypertension pulmonaire par les CRPV (54 cas) ou les laboratoires Servier (70 cas) avaient été analysés. 46 dossiers comportaient la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, permettant de comptabiliser 12 cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire et 14 cas d'hypertension pulmonaire postcapillaire.

➤ *Rappel sur le contexte :*

Lors d'une réunion tenue le 13/04/2015, l'ANSM a demandé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'HEGP de réaliser une nouvelle mise à jour des cas d'hypertension pulmonaire rapportés sous benfluorex au système national de pharmacovigilance.

➤ *Objectifs :*

Présenter une mise à jour du suivi de Pharmacovigilance avec le bilan des cas d'hypertension pulmonaire sous benfluorex notifiés au système national de pharmacovigilance entre le 01/07/2012 et le 31/03/2015.

IV/ Méthodes

Période de mise à jour des données : du 1^{er} juillet 2012 au 31 mars 2015.

Origine des cas : interrogation de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui regroupe tous les cas saisis par les CRPV et les cas graves transmis à l'ANSM, par les laboratoires pharmaceutiques Servier.

Les cas transmis au CRPV Paris HEGP par les laboratoires pharmaceutiques Servier et Mylan/Qualimed ont également été inclus.

Mode d'interrogation pour la BNPV réalisée par Pascal Auriche à l'ANSM :

- Pour le principe actif "%benfluorex%" suspect
- Et le SOC "Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales" avec sélection des cas codés "hypertension pulmonaire" ou "hypertension artérielle pulmonaire"
- Et la SMQ "HTAP large" avec sélection des cas codés "Pression artérielle pulmonaire augmentée" ou "Pression capillaire pulmonaire élevée".
- Définition des cas : Selon les recommandations européennes publiées en 2009 [1], l'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par une augmentation permanente de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos évaluée lors d'un cathétérisme cardiaque droit (KTCD).

L'hypertension est précapillaire si la PAPO ≤ 15 mmHg (pression artérielle pulmonaire occluse ou pression capillaire pulmonaire), avec un débit cardiaque normal ou diminué. L'hypertension est postcapillaire si la PAPO > 15 mmHg.

Pour chaque observation codée comme hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire, il a donc été recherché si un KTCD a été réalisé pour confirmer et classer l'HTP.

V/ Résultats

Entre le 1^{er} juillet 2012 et le 31 mars 2015,

- Pour le SOC "Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales" l'interrogation de la BNPV retrouve : 1598 cas, dont 518 cas codés "hypertension pulmonaire" ou "hypertension artérielle pulmonaire", et dont 73 cas émanent des CRPV
- La SMQ large "HTAP " recense un total de 1982 cas. En ôtant les cas en commun avec la requête précédente, la requête par SMQ rapporte 389 cas supplémentaires, dont 158 cas codés "Pression artérielle pulmonaire augmentée" ou "Pression capillaire pulmonaire élevée" dont 2 cas des CRPV
- Un cas des laboratoires Mylan/Qualimed
- Auxquels s'ajoutent 22 cas avec KTCD (dont 1 cas datant du 26/06/2012 non pris en compte dans le bilan du premier semestre 2012) et issus de la transmission régulière des cas d'hypertension pulmonaire par les laboratoires Servier au CRPV Paris-HEGP

Soit au total 699 cas revus selon la même méthodologie que les rapports précédents :

- 75 cas recueillis par les CRPV,
- 623 cas transmis par les laboratoires Servier et
- 1 cas par les laboratoires Mylan/Qualimed,

⇒ dont 189 cas avec notion de réalisation d'un KTCD :

- 59 cas notifiés aux CRPV (78.7% des cas CRPV),
- 129 cas transmis par les laboratoires Servier (20.7% des cas Servier)
- 1 par les laboratoires Mylan/Qualimed.

La forte proportion des cas codés hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire en l'absence de KTCD transmis par les laboratoires Servier soulève un problème de codage (codage possible en "pression artérielle pulmonaire augmentée") et/ou de documentation des dossiers. Ainsi, y compris lorsqu'un KTCD a été réalisé, les cas CRPV apparaissent mieux documentés, les valeurs de la PAPm sont connues dans 58/59 cas (98%) des CRPV, alors que 65/129 des cas (50%) recueillis par les laboratoires Servier mentionnent ce paramètre, qui reste également non précisé pour l'unique cas transmis par les laboratoires Mylan/Qualimed.

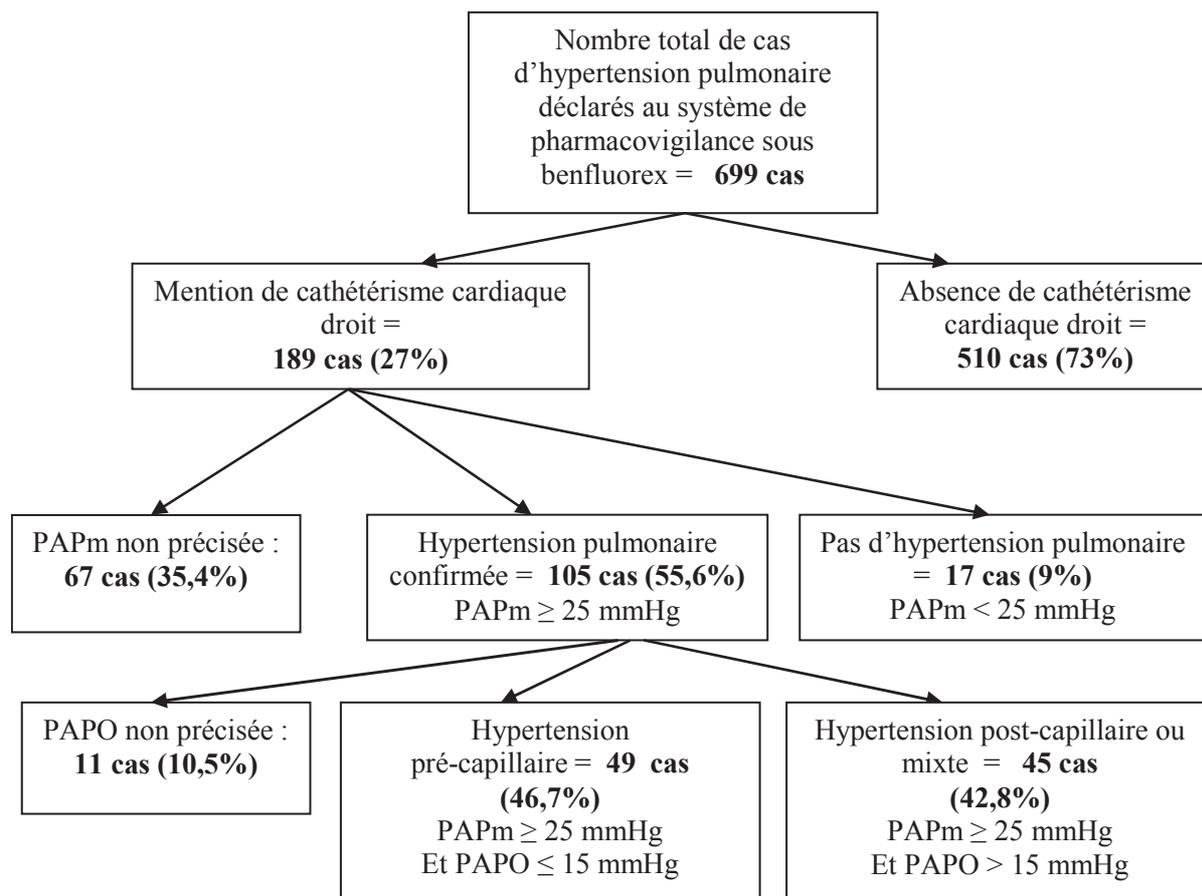


Figure n°1 : Synthèse des cas analysés pour la période du 1^{er} juillet 2012 au 31 mars 2015

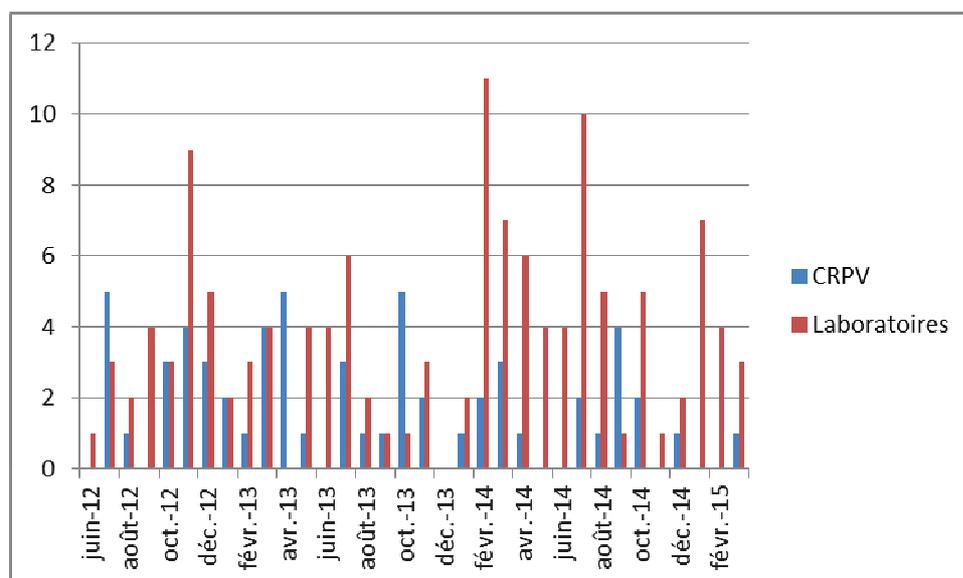


Figure n°2 : Répartition mensuelle des cas par la date de déclaration pour la période du 1^{er} juillet 2012 au 31 mars 2015

1. Absence de cathétérisme cardiaque droit cas = 510 cas

2. Mention d'un cathétérisme cardiaque droit = 189 cas

2.1. Diagnostic d'hypertension pulmonaire infirmé dans 17 cas par les résultats du cathétérisme cardiaque droit avec une PAPm < 25 mmHg :

2.2. Diagnostic évoqué dans les 67 dossiers dont la PAPm n'est pas précisée (1 cas CRPV, 1 cas Qualimed/Mylan et 65 cas/67 soit 97% des cas émanent des laboratoires Servier) :

Dans 44/67 cas l'hypertension pulmonaire aurait été confirmée par le KTCD :

- 4 cas seraient une hypertension artérielle pulmonaire : hypertension pulmonaire pré-capillaire sévère sans autre étiologie soulevée lors du bilan, et pourtant associés à des valvulopathies nécessitant des chirurgies cardiaques, pour lequel il existe une autre cause associée : lésions post-emboliques au scanner thoracique.
- 1 cas est étiqueté HTP mixte
- 28 cas seraient des HTP post-capillaires avec une valvulopathie associée
- Un cas peu documenté décrit une hypertension pulmonaire post-capillaire passive de grade 1
- Dans 10 cas le diagnostic n'est pas précisé

Dans 7 observations le KTCD ne confirmerait pas l'existence d'une hypertension pulmonaire ou il s'agit d'une HTP minime "borderline" .

Dans les 16 derniers cas l'information n'est pas disponible.

2.3. Diagnostic d'hypertension pulmonaire confirmé (PAPm ≥ 25 mmHg) dans 105 cas

- **2.3.1 Sans résultat de la PAPO dans 11 cas :**
 - o Avec un diagnostic évoqué d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire dans 5 cas
 - o Notion d'hypertension pulmonaire post-capillaire dans 4 cas
 - o Sans précision sur le diagnostic dans 2 cas .

- **2.3.2 Hypertension artérielle pulmonaire précapillaire dans 49 cas (PAPm \geq 25 mmHg, et PAPO \leq 15 mmHg)**

Synthèse des 49 cas d'hypertension précapillaire

36 cas/49 soit 73,5% des cas émanent des CRPV

- 17 hommes, 32 femmes, âge moyen : 62 ans (médiane 66 ans, allant de 31 à 82 ans). IMC connu dans 34 cas avec une moyenne à 34,6, médiane à 31,8 allant de 20,3 à 62,5 kg/m².

- Antécédents : HTA (n = 32 soit 65,3%), diabète (n= 31 soit 63,3%), 20 dyslipidémies (40,8%), 8 patients avec un syndrome d'apnée du sommeil (16,3%), 20 patients exposés au tabac (40,8%).

- Durée du traitement par Médiator® connue dans 41 cas : moyenne 60 mois, médiane 36 mois allant de 1 à 300 mois.

Indication connue dans 24 cas : anorexigène 7 cas (29,2%), diabète 16 cas (66,7%), syndrome métabolique 1 cas (4,1%).

Antécédent d'exposition à un autre anorexigène dans 9 cas : 6 isoméride, 1 Isoméride, Anorex et Tenuate Dospan, 1 Isoméride, Pondéral Linyl, 1 non précisé.

- Délai du diagnostic après le début de l'exposition connu dans 36 cas : moyenne 136,6 mois, médiane 103 mois, allant de 24 à 408 mois.

- Stade NYHA de la dyspnée précisé dans 30 cas : stade 2 pour 1 patient, stade 3 pour 26 patients et stade 4 pour 3 patients.

17 TM6 réalisés avec une distance moyenne parcourue 264, médiane 308 mètres (65 à 486 mètres).

- Données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit (moyenne \pm écart type) :

POD en mmHg : 9.5 ± 4.9 (1-25)

PAPm en mmHg : 42.7 ± 9.6 (25-59)

PAPO en mmHg : 9.6 ± 3.2 (5 – 15)

IC en l/min/m² : 2.6 ± 0.6 (1.6 – 4.0)

- Autres causes associées (30 dossiers/49):

- Sclérodémie systémique , Cirrhose sur hépatite auto-immune ,
cirrhose alcoolique , 3 cas avec suspicion de maladie veino-occlusive ,
6 cas avec syndrome obstructif type BPCO ,
un cas associé avec une fibrose pulmonaire
, 6 cas avec une atteinte respiratoire – insuffisance respiratoire restrictive ou mixte,
syndrome hypoventilation sur obésité -
4 patients avec un syndrome d'apnée du sommeil
6 patients avec une origine post-embolique associée
une sarcoïdose

- 18 dossiers ne mentionnent aucune exposition à un autre anorexigène que le benfluorex, ni d'association à une autre cause.

- Evolution : trois décès sont comptabilisés

patient exposé 3 ans au benfluorex jusqu'à son retrait du marché avec un diagnostic de l'HTAP en février 2008 décédé en janvier 2013 à l'âge de 68 ans dans un contexte de détresse respiratoire aiguë sur BPCO compliquée d'HTAP

patient exposé 11 ans au benfluorex jusqu'en 1996, présentant une fibrose pulmonaire depuis 2005, avec HTAP sur le KTCD en février 2011 et décédé en novembre 2011 d'une détresse respiratoire aiguë.

patient exposé 7,5 ans au benfluorex jusqu'en 2009, chez lequel a été diagnostiqué une fibrose rétropéritonéale en 2002, puis une HTAP précapillaire en février 2010, avec une fuite aortique non significative à l'échocardiographie. L'évolution a été défavorable avec décès du patient 2011 dans un contexte d'état de choc réfractaire sur HTAP.

- **2.3.3 Hypertension post-capillaire ou mixte dans 45 cas** (17 cas émanent des CRPV et 28 cas des laboratoires Servier) :
 - o Post-capillaire : 32
 - o Mixte : 13

Synthèse des 45 cas d'hypertension post-capillaire ou mixte :

- 10 hommes et 35 femmes, âge moyen 59,3 ans (médiane à 60 ans allant de 33 à 92 ans), IMC non précisé dans 12 cas, moyen à 36,4 (médiane à 37,5 allant de 23,1 à 50,8 kg/m²).

- ATCD : 34 HTA, 26 diabète, 26 dyslipidémie, 6 syndromes d'apnée du sommeil, et 22 patients exposés au tabac.

- Durée du traitement par Médiator® connue dans 39 cas: moyenne 79,1 mois (médiane 60 mois, allant de 1 à 300 mois).

- Indication connue dans 27 dossiers: anorexigène (9 cas), diabète (12 cas), dyslipidémie (5 cas), syndrome métabolique (1 cas).

Antécédent d'exposition à un autre anorexigène dans 14 cas (Isoméride 13, Isoméride et Ténuate Dospan 1).

- Délai du diagnostic après le début du benfluorex (connu dans 37 cas) : moyenne 127 mois, médiane 112 mois allant de 8 à 442 mois.

- Stade NYHA de la dyspnée : stade 2 dans 5 cas, stade 3 dans 10 cas, stade 4 dans 2 cas, non précisé dans les autres cas.

- Données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit (moyenne ± écart type) :

POD en mmHg : 10.8 ± 5.1 (2 - 20)

PAPm en mmHg : 45.4 ± 11.8 (26 – 86)

PAPO en mmHg : 24.3 ± 5.6 (16 – 35)

IC en l/min/m² : 2.4 ± 0.7 (1.6 – 4.7)

- Une valvulopathie est notée à l'échocardiographie dans 80% des cas (36 cas/45), avec dans 21 cas notion d'une chirurgie cardiaque pour remplacement ou plastie et/ ou annuloplastie valvulaire. Pour les 9 autres cas, il s'agit d'une hypertension pulmonaire mixte (6 cas), d'une insuffisance cardiaque (1 cas) ou la cause cardiaque n'est pas documentée (2 cas).

- L'évolution est considérée comme séquelle dans 16 cas après chirurgie cardiaque, et 7 décès sont comptabilisés dont 5 chez des patients chirurgicaux : avec un décès de décompensation cardiaque avant la chirurgie et 2 décès à J3 et J8 post-opératoires.

Bibliographie : pas de nouveau cas publié

VI/ Discussion des résultats

Tableau n°1 : Synthèse et comparaison des résultats obtenus au cours des bilans successifs pour les cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire

	Premier bilan jusqu'au 31/12/2011	Bilan du 01/01/2012 au 30/06/2012 (6 mois)	Bilan du 01/07/2012 au 31/03/2015 (33 mois)
Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés	450	124	699
Nombre de cas d'HTAP pré-capillaire (% des cas déclarés)	95 (21%)	12 (10%)	49 (7%)
Sex ratio F/M	2.5	2	1.9
Age (médiane, ans [min-max])	61 [31-83]	60 [48-79]	66 [31-82]
ATCD, n (%)			
HTA	49 (52%)	10 (83%)	32 (65%)
Diabète	58 (61%)	10 (83%)	31 (63%)
Dyslipidémie	39 (41%)	5 (42%)	20 (41%)
SAS	14 (15%)	5 (42%)	8 (16%)
Indications, n(%)			
-Anorexigène	24 (34%)	3 (43%)	7 (29%)
-Diabète/Sd métabolique	38 (54%)	3 (43%)	17 (67%)
-Dyslipidémie	8 (11%)	1 (14%)	1 (4%)
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	39 [1-336]	36 [6-276]	36 [1-300]
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	111 [2-399]	136 [28-312]	103 [24-408]
ATCD d'exposition à un autre anorexigène Oui, n (%)	33 (34.7%)	4 (25%)	9 (18.3%)
NYHA, n (%)			
-2	10 (12,4%)	5 (56%)	1 (3.3%)
-3	62 (76,5%)	4 (44%)	26 (86.7%)
-4	9 (11,1%)	0	3 (10%)
Paramètres hémodynamiques du KTCD			
POD en mmHg	8 ± 5 (0-22)	8.6 ± 4 (2-15)	9.5 ± 4.9 (1-25)
PAPm en mmHg	46 ± 12 (25-80)	36.3 ± 9.2 (27-55)	42.7 ± 9.6 (25-59)
PAPO en mmHg	10 ± 3 (1-15)	13 ± 2.3 (9-17)	9.6 ± 3.2 (5 – 15)
IC en L/min/m ²	2.5 ± 0.7 (1.3-4.3)	3.3 ± 0.6 (2.3 – 4.3)	2.6 ± 0.6 (1.6 – 4.0)

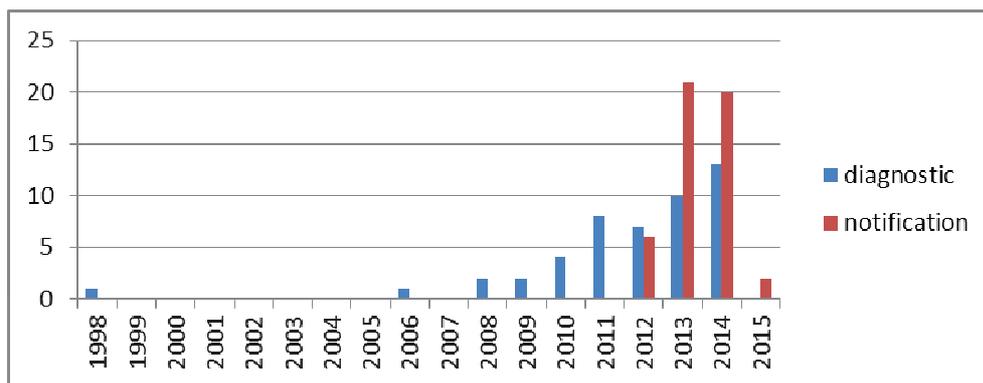


Figure n°3: Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 49 cas d'HTAP sur la période 01/07/2012 au 31/03/2015

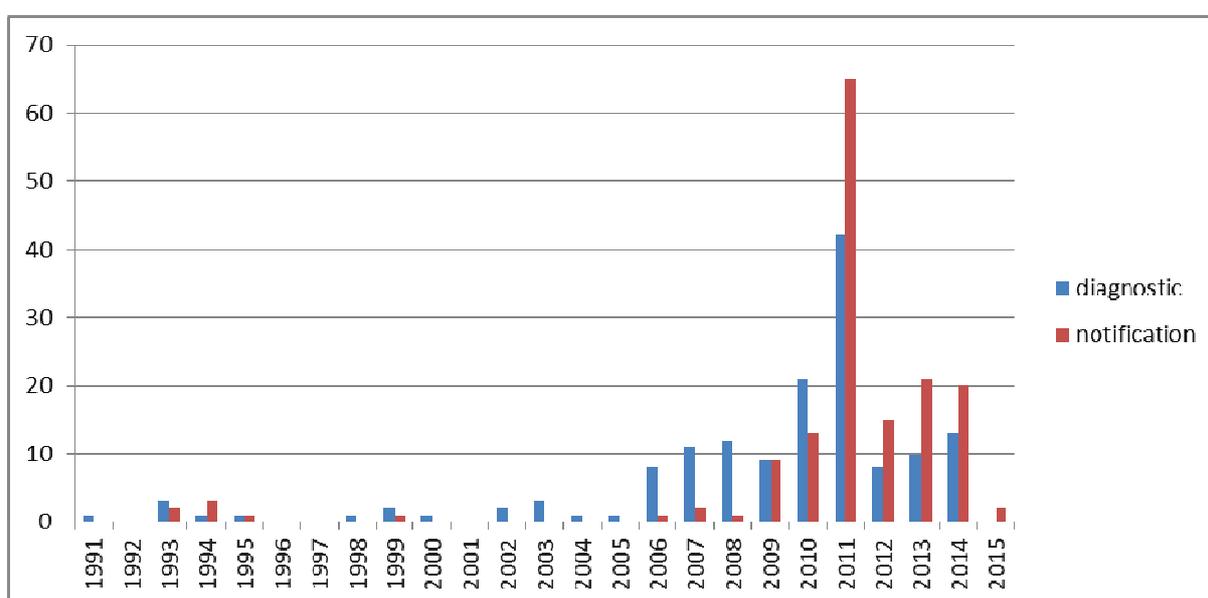


Figure n°4 : Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 156 cas d'HTAP recensés depuis la commercialisation au 31/03/2015

Parmi le nombre total de cas déclarés, la proportion des cas d'HTAP confirmée par les résultats détaillés du cathétérisme cardiaque droit diminue : 21% lors du premier bilan contre 7% actuellement (Tableau n°1). Néanmoins les caractéristiques des cas rapportés restent similaires au cours du temps, même si on note pour ce dernier bilan une diminution des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (18% versus 35% lors du bilan fin 2011).

Sur la période de mise à jour, la comparaison des dates de diagnostic et des dates de notification des cas montre la persistance d'un retard à la notification des 49 cas d'HTAP confirmée au système national de pharmacovigilance (Figure n°3). Depuis le début du suivi, une diminution des diagnostics et de la notification des cas est observée par rapport à 2011 ; néanmoins, de 2012 à 2014 de nouveaux cas ont été diagnostiqués (entre 8 et 13 cas selon l'année) et notifiés (entre 15 et 21 cas selon l'année).

Tableau n°2 : Synthèse et comparaison des résultats obtenus au cours des bilans successifs pour les cas d'hypertension pulmonaire postcapillaire ou mixte

	Premier bilan jusqu'au 31/12/2011	Bilan du 01/01/2012 au 30/06/2012 (6 mois)	Bilan du 01/07/2012 au 31/03/2015 (33 mois)
Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés	450	124	699
Nombre de cas d'HTP post-capillaire (% des cas déclarés)	68 (15.1%)	14 (11.3%)	45 (6.4%)
Sex ratio F/M	8.7	6	3.5
Age (médiane, ans [min-max])	62 [40-81]	67 [44-77]	60 [33-92]
ATCD, n (%)			
HTA	51 (75%)	11 (79%)	34 (76%)
Diabète	38 (56%)	8 (57%)	26 (58%)
Dyslipidémie	41 (60%)	8 (57%)	26 (58%)
SAS	15 (22%)	5 (36%)	6 (13%)
Indications, n(%)			
-Anorexigène	20 (38%)	5 (71%)	9 (33%)
-Diabète/Sd métabolique	26 (49%)	2 (29%)	13 (48%)
-Dyslipidémie	6 (11%)		5 (19%)
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	60 [3-360]	58 [6-216]	60 [1-300]
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	76 [2-305]	162 [5-276]	112 [8-442]
ATCD d'exposition à un autre anorexigène Oui, n (%)	22 (32.4%)	4 (28.5%)	14 (31.1%)
NYHA, n (%)			
-1	2 (4,7%)		
-2	14 (32,5%)	3 (42.9%)	5 (29,4%)
-3	25 (58,1%)	4 (57.1%)	10 (58,8%)
-4	2 (4,7%)		2 (11,7%)
Paramètres hémodynamiques du KTCD			
POD en mmHg	11 ± 6 (0-29)	12 ± 3.3 (6-15)	10.8 ± 5.1 (2-20)
PAPm en mmHg	41 ± 11 (21-65)	41 ± 11 (25-71)	45.4 ± 11.8 (26-86)
PAPO en mmHg	21 ± 6 (10-35)	20 ± 2.3 (17-26)	24.3 ± 5.6 (16 – 35)
IC en L/min/m ²	3 ± 0.9 (1.5-5.1)	2.6 ± 0.5 (2.3 – 3.1)	2.4 ± 0.7 (1.6 – 4.7)

De même pour les HTP postcapillaires et mixtes (Tableau n°2), la proportion des cas validés diminue également (6,4% versus 15.1% lors du bilan jusqu'en fin 2011). Dans le cas des HTP postcapillaires, le sexe ratio diminue avec augmentation de la proportion d'hommes alors que la répartition des indications reste similaire (anorexigène dans 33% versus 38% lors du bilan au 31/12/2011) et sans variation des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (31.1% versus 32.4%).

Dans les deux types d'atteinte (HTAP et postcapillaire ou mixte), les moyennes des PAPm et des PAPO du premier bilan au 31/12/2011 et de la mise à jour des données en 2015 ont été comparées par un test de Student (après vérification de l'égalité des variances par un test de Fischer) et les résultats ne retrouvent pas de différence significative.

VII/ Conclusions et propositions du CRPV

Des cas d'hypertension pulmonaire chez des patients ayant été exposés au benfluorex continuent à être diagnostiqués et déclarés spontanément au système national de pharmacovigilance. Ainsi, 1,5 cas d'HTAP précapillaire confirmée par le détail du cathétérisme cardiaque droit ont été déclarés par mois sur la dernière période du suivi de pharmacovigilance allant de juillet 2012 à fin mars 2015, ce qui est logique par rapport au délai médian de diagnostic d'environ de 9 ans retrouvé sur l'ensemble de ces suivis. Globalement, les caractéristiques des cas rapportés lors de la dernière période de suivi semblent superposables à celles des cas précédemment rapportés. Il existe néanmoins une nette diminution de la proportion de nombre de cas documentés exploitables, notamment pour les cas transmis par les laboratoires. Pour le critère de définition d'une hypertension pulmonaire, qui nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, 78.7% des cas CRPV mentionnent cet item contre seulement 20.7% des cas transmis par les laboratoires Servier.

Ces données,- persistance de la notification de cas d'HTP,- long délai de diagnostic,- problème de codage des cas par les laboratoires, nous incitent à proposer la poursuite du suivi de pharmacovigilance selon des modalités différentes. Nous proposons une transmission des cas par les laboratoires uniquement après recherche dans le commentaire de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour cibler les cas d'intérêt, et avec précision sur l'âge avec la date de naissance.

-Références bibliographiques

1. *Guidelines for the diagnostic and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2493-537*