

RAPPORT D'EXPERTISE (version n°6)

■ Suivi National

Enquête officielle

Point

MEDIATOR®

BENFLUOREX® Mylan et BENFLUOREX® Qualimed

(Benfluorex)

LABORATOIRES SERVIER ET QUALIMED/MYLAN

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	15/02/2011
CRPV rapporteur	CRPV Paris-HEGP
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	CRPV de Grenoble
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	SERVIER, QUALIMED/MYLAN
Date de la dernière présentation en groupe de travail à l'ANSM : comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise	20/09/2022

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)

Voir rapports précédents

III/ Historique/Contexte/Objectifs

Voir rapports précédents et ci-après les résumés des rapports.

Premier rapport, première présentation, Comité Technique de Pharmacovigilance (28/06/2011)

Le suivi des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) rapportées en France avec le benfluorex a été confié au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'HEGP.

Ont été analysés les cas recueillis jusqu'au 30/04/2011 par les laboratoires Servier, Mylan et Qualimed et les CRPV impliquant le benfluorex pour lesquels les effets indésirables « hypertension pulmonaire » ou « hypertension artérielle pulmonaire » étaient codés (avec ou sans valvulopathie associée).

220 cas d'hypertension pulmonaire (HTP) avec ou sans valvulopathie associée étaient rapportés au 30/04/2011 après exposition au benfluorex. Les résultats d'un cathétérisme cardiaque droit sont disponibles dans 95 dossiers (43%). L'hypertension pulmonaire n'est pas confirmée dans 6 dossiers et 13 dossiers sont insuffisamment documentés. Le diagnostic d'HTP précapillaire est retenu dans 56 cas, et post-capillaire dans 20 cas. Parmi ces 76 cas, 8 décès (10.5%) sont dénombrés : 7 patients présentant une HTP précapillaire et le dernier une HTP postcapillaire. 25 HTAP sont recensées sans autre condition associée que la prise d'anorexigènes, dont 12 patients uniquement exposés au benfluorex. Le taux de notification des HTAP impliquant uniquement le benfluorex est estimé entre 1,7 et 4,5 cas d'HTAP pour 1 million de patients traités ou entre 1,6 et 2,4 cas d'HTAP pour 1 million de patients-années selon les données d'exposition (incidence annuelle spontanée des HTAP de 2 cas / million d'habitants). Concernant l'évolution, 4 patients présentant une HTAP « d'allure idiopathique » sont décédés ; 2 d'entre eux n'auraient été exposés qu'au benfluorex.

La mauvaise documentation des dossiers transmis au système de pharmacovigilance grève la qualité de cette analyse. La poursuite du suivi est nécessaire pour affiner le nombre de cas et leur classification en documentant les dossiers. Le suivi permettra également d'obtenir des informations sur l'évolution des patients atteints. Il est indispensable de réconcilier les données avec celles du centre national de référence et/ou des centres de compétence. Enfin ce rapport met en exergue l'importance de la déclaration en temps réel et documentée des effets indésirables médicamenteux. Ceci est particulièrement prégnant pour les effets indésirables rares et graves, très spécifiques pris en charge dans des services hautement spécialisés.

Second rapport bilan des cas rapportés au cours du premier semestre de 2012

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2012, 124 nouveaux cas codés comme hypertension pulmonaire par les CRPV (54 cas) ou les laboratoires Servier (70 cas) ont été analysés, sans expertise par un pneumologue. Aucun cas n'a été transmis par les laboratoires Mylan/Qualimed qui ont reçu 26 cas via l'ONIAM sans hypertension pulmonaire ou sans précision sur l'effet indésirable.

A noter que pendant ce premier semestre 2012, deux cas faisant partie des 15 cas non encore déclarés par le centre national de référence et/ou les centres de compétence ont été transmis aux CRPV (LY20120072 sans résultats du cathétérisme cardiaque droit et LY201200073 avec détail du KTCD = HTAP). Parmi les données réconciliées en juillet 2011 par l'Afssaps et le centre national de référence, il reste donc encore 13 cas du réseau national des hypertensions pulmonaires non notifiés au système national de pharmacovigilance.

Troisième rapport, seconde présentation, Comité technique de Pharmacovigilance (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.

Quatrième rapport, troisième présentation, Comité technique de pharmacovigilance (17/11/2015)

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.

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.

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.

Cinquième rapport, quatrième présentation en CSP le 20/09/2022

Entre le 01/04/2015 et le 30/09/2020, l'interrogation de la BNPV avec la SMQ large "HTAP " retrouve 122 cas ; les laboratoires Mylan/Qualimed ont transmis un total de 9 cas avec la SMQ large dont un cas avec KTCD ; et les laboratoires Servier ont transmis un total de 54 cas avec KTCD.

Un total de 185 cas a été revu, 126 cas d'hypertension pulmonaire ont été analysés pour lesquels le benfluorex est suspecté. Après évaluation, on retrouve 12 cas d'hypertension pulmonaire mixte, 78 cas d'hypertension pulmonaire précapillaire et 12 cas d'hypertension pulmonaire postcapillaire.

Pour les cas d'hypertension pulmonaire précapillaire un bilan étiologique est disponible et il s'avère négatif dans 40 cas (soit 51% des hypertensions pulmonaires précapillaires) avec prise d'un autre anorexigène dans 9 cas. Il y a donc 31 cas d'hypertension artérielle précapillaire pour lesquels le benfluorex est la seule cause retrouvée.

Les caractéristiques des cas d'hypertension pulmonaire précapillaire sont superposables depuis le début du suivi

Les points suivants ont été discutés : 1/ Hétérogénéité de la saisie des cas par les CRPV. Pas d'enregistrement systématique du cathétérisme cardiaque, conduisant à la non prise en compte de dossiers dans l'enquête, alors que la problématique des HTP est connue du réseau depuis près de 30 ans ; 2/ les cas du Laboratoire Servier provenant exclusivement de procédures ONIAM, il s'agit de cas diagnostiqués dans des centres de référence, non déclarés au réseau de PV 3/ Et pour les cas retenus, au fil du temps, le délai du diagnostic après le début de l'exposition augmente.

➤ Contexte du présent rapport :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTP) étant toujours déclarés au système de Pharmacovigilance, la mise à jour de l'enquête suite à la présentation de septembre 2022 était programmée pour le premier trimestre de 2024. Le rendu du rapport a été décalé de 3 mois compte tenu de la charge de travail du CRPV rapporteur, du délai de transmission des cas du Laboratoire Servier et prenant en compte l'absence d'urgence à ce rapport qui concerne un médicament retiré du marché depuis près de 15 ans.

➤ Objectifs de cette mise à jour :

Présenter une mise à jour du suivi de Pharmacovigilance avec le bilan des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex notifiés au système national de pharmacovigilance entre le 01/10/2020 et le 30/09/2023 (36 mois).

IV/ Méthodes

Période de mise à jour des données : du 01/10/2020 au 30/09/2023 inclus.

Origine des cas : interrogation de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui regroupe tous les cas saisis par les CRPV. L'interrogation de la BNPV a été réalisée par l'ANSM (voir rapports précédents) qui a transmis au CRPV rapporteur un tableau Excel de la SMQ large BENFLUOREX Hypertension Pulmonaire de la période étudiée en deux mails différents. Tous les cas benfluorex ont également été transmis via deux tableaux excel pour la période étudiée dans le présent rapport (entre le 01/10/2020 et le 30/09/2023, soit 36 mois). Pour le présent rapport, seuls les cas d'hypertension artérielle pulmonaire sont présentés.

Les cas de laboratoires pharmaceutiques Servier et Mylan/Qualimed ont également été inclus. Afin de simplifier la lecture, l'analyse et l'inclusion des cas des laboratoires dans cette nouvelle enquête, compte tenu des modalités de codage et de transmission des cas d'HTP (voir rapport numéro 4, page 7), il a été explicitement demandé aux laboratoires de ne transmettre que les cas qui ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit. Le laboratoire Viatriis a adressé un mail avec sa réponse au CRPV rapporteur le 13/11/2023.

Il a été nécessaire de relancer le Laboratoire Servier par téléphone le 09/02/2024, le CRPV rapporteur n'ayant reçu aucun document de leur part. Il semble que les mails du Laboratoire Servier concernant cette enquête ont été adressés uniquement à l'ANSM en novembre 2023. Le CRPV rapporteur a donc reçu les données du laboratoire SERVIER le 16/02/2024. Il a été demandé dans un second temps au laboratoire Servier de fournir les fiches CIOMS avec la date de naissance des patients afin de pouvoir identifier les éventuels doublons. Cette demande a été traitée le 20/03/2024. A noter que les fiches CIOMS du laboratoire Servier sont en anglais, ce point de procédure qui a déjà été évoqué à plusieurs reprises, sans solution (médicament dont la première AMM est française, dont la présente enquête est réalisée en France et qu'il ne semble pas pertinent d'analyser des données cliniques françaises traduites en anglais puis retraduites en français).

Une réunion méthodologique a eu lieu avec l'ANSM (DMM1 Pôle 5), avec le CRPV rapporteur et le CRPV relecteur, le 03/02/2023 pour définir les modalités de la poursuite de l'enquête de Pharmacovigilance sur les cas d'hypertension pulmonaire survenus chez des patients ayant pris du benfluorex. A l'issue de cette réunion, deux documents ont été rédigés par le CRPV de Grenoble : une procédure de saisie des cas d'hypertension artérielle pulmonaire dans la BNPV (annexe 1) a été rédigée et diffusée au réseau des CRPV en 2023 (voir annexe 1) et un document intitulé « optimisation de la classification des cas d'HTA dans la BNPV ». De nouvelles recommandations ont en effet été publiées en 2022 [*2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*]

On rappelle que le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire repose sur des valeurs hémodynamiques nécessitant un cathétérisme cardiaque droit (KTCD). En fonction des valeurs retrouvées dans les narratifs, les cas ont été classés comme suit :

- HTP non caractérisée (pas de KTCD ou réalisation d'un KTCD mentionné mais sans résultats chiffrés)
- HTP mixte
- HTP post capillaire
- HTP avec autre cause évidente
- HTP précapillaire

Le bilan étiologique a également été pris en compte. **Les cas informatifs dans le cadre de cette enquête sont les hypertensions pulmonaires précapillaires (groupe 1 selon la classification clinique) pour lesquelles des diagnostics différentiels (pathologie pulmonaires chroniques, obstructions artérielles pulmonaires et hémopathies) n'ont pas été retenus.**

Enfin, une recherche bibliographique dans la base Pubmed a été effectuée.

V/ Résultats

Entre le 1^{er} Octobre 2020 et le 30 Septembre 2023,

- L'interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance avec la SMQ large "Hypertension pulmonaire " recense un total de 30 cas des CRPV ;
- Les laboratoires Viatriis ont transmis un cas d'insuffisance tricuspide sans hypertension pulmonaire ;
- Les laboratoires Servier ont transmis un total de 23 fiches CIOMS de cas avec KTCD.

Soit au total 54 cas revus, leur répartition est présentée ci-dessous

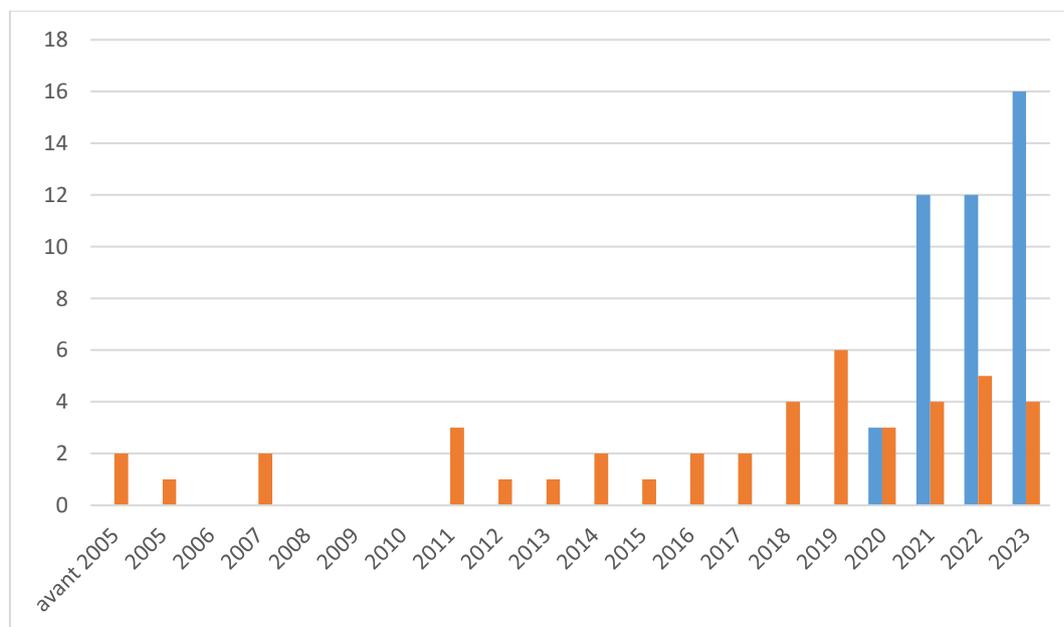
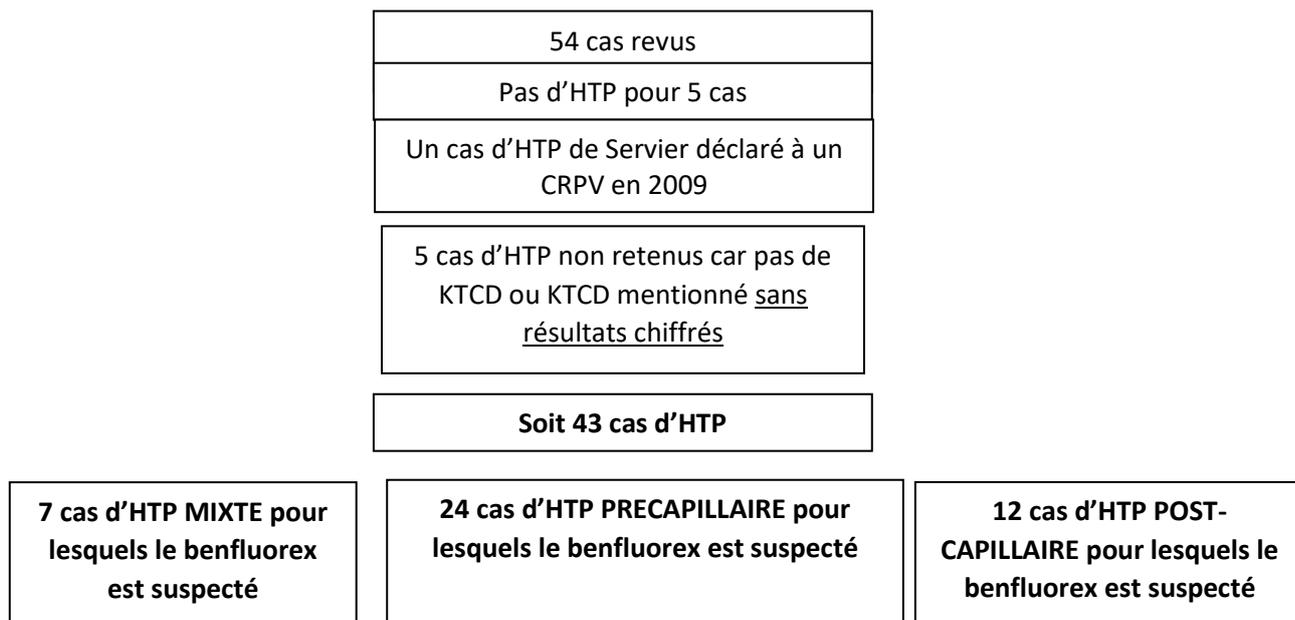


Figure 1 : Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 43 cas d'HTP entre le 01/10/2020 et le 30/09/2023 (en orange date du KTCD diagnostique et en bleu date de déclaration).

Le délai médian de déclaration (date de diagnostic et date de déclaration) est de 35 mois ([<1 – 288]).

Caractéristiques des 24 cas d'HTP précapillaire

Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés et retenus	43
Nombre de cas d'HTAP pré-capillaire (% des cas déclarés)	24 (56%)
Sex ratio F/M Age (médiane, ans [min-max])	17 femmes et 7 hommes 66 [39-78]
ATCD, n (%) HTA Diabète Dyslipidémie SAS	 12 (50%) 10 (41.2%) 4 (16.6%) 7 (29.1%)
Indications, n (%) -Anorexigène -Diabète/Sd métabolique -Dyslipidémie	Connue dans 10/24 (41.7%) 7 3 0
ATCD d'exposition à un anorexigène	2 cas
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	Connue dans 23 cas 36 [1-204]
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	193 [45-569]
Délai médian de déclaration après le diagnostic (médiane, mois [min-max])	29 [0.5-197.5]
Paramètres hémodynamiques du KTCD	
PAPm en mmHg	43± 12 (22-68)
PAPO en mmHg	9 ± 3.5 (2-16)
IC en L/min/m ²	3.3 ± 1.4 (1.3 – 5.8)

Ces 24 dossiers viennent du Laboratoire Servier (n=7 soit 29.1% des cas d'HTP pré capillaire) ou des CRPV (n=17 soit 70.9% des cas d'HTP pré capillaire).

On dispose d'un bilan étiologique pour 22 dossiers et ces 22 cas d'HTP précapillaire peuvent être classés comme suit:

- Cas du groupe 1 : 15 cas
 - o 10 cas idiopathiques sans aucune autre cause (dont un cas avec obésité morbide) ;
 - o 2 avec d'autres médicaments co-suspects ;
 - o 3 cas avec hypertension portale
- Cas du groupe 3 (pathologie pulmonaire) : 2 cas
- Cas du groupe 4 (maladie thromboembolique) : 4 cas

Tous ces patients sont pris en charge pour l'HTP ; on dispose du suivi de 17 patients. Quatorze patients ont un voire plusieurs traitements médicamenteux (10 inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ; 9 inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline ; pour deux, des diurétiques et pour un, un analogue de la prostacycline) ; quatre avaient de l'oxygène ; une greffe pulmonaire a été réalisée et pour deux patients, l'indication a une greffe a été retenue. Enfin, quatre patients sont décédés.

Recherche bibliographique, dans la base Pubmed, avec les mots clés Benfluorex, pulmonary hypertension, on retrouve un article publié depuis le dernier rapport.

Il s'agit d'une analyse des cas d'hypertension pulmonaire enregistrés dans la base de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®). Le benfluorex est cité dans cet article comme faisant partie des « *amphetamine-like drugs* » comme la dexfenfluramine, la methamphetamine, l'amphetamine et le clobenzorex ; avec un mécanisme en faveur de leur rôle dans la survenue d'une hypertension pulmonaire. L'objectif de ce travail étant de détecter de nouveaux médicaments pouvant être à l'origine de cas d'hypertension pulmonaire, les cas d'hypertension pulmonaire liés au benfluorex ne sont donc pas présentés dans cet article [Hlavaty A, Roustit M, Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Humbert M, Cracowski JL, Khouri C. *Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022*]

VI/ Conclusion et discussion

Des cas d'hypertension pulmonaire continuent d'être transmis aux centres régionaux de Pharmacovigilance alors que le benfluorex est retiré du marché depuis près de 15 ans et des cas sont également déclarés par le laboratoire Servier, en particulier via des demandes d'indemnisation (ONIAM).

Les caractéristiques des cas d'hypertension pulmonaire précapillaire présentés dans cette mise à jour ne diffèrent pas des cas du rapport précédent.

Le délai médian de déclaration après le diagnostic reste autour de 3 ans. Mais comme on peut s'y attendre, compte tenu de l'intervalle depuis la fin de la commercialisation du benfluorex en France, les délais entre le début de l'exposition au benfluorex et le diagnostic de l'hypertension pulmonaire peuvent être très longs : médiane à 193 mois soit 16 ans (similaire à celle du dernier bilan) avec une valeur extrême de plus de 45 ans (début de prise en 1975, diagnostic d'hypertension pulmonaire en décembre 2022). On retrouve également une exposition de moins de 6 mois avec un diagnostic 23 ans plus tard. Pour ces deux cas issus des CRPV, d'autres médicaments sont co-suspects pour un cas et il y a une autre cause possible d'HTP. On peut s'interroger sur un biais mémoriel, puisque dorénavant le benfluorex fait partie des médicaments validés pouvant être à l'origine d'une hypertension pulmonaire.

A noter que malgré la diffusion d'une procédure de saisie des cas dans la base nationale, certains ne sont pas exploitables faute de données chiffrées.

Compte tenu du retrait de médicament depuis 15 ans, de l'absence de nouvelles données quant aux caractéristiques des cas d'hypertension pulmonaire déclarés au système national de Pharmacovigilance et aux laboratoires, le CRPV rapporteur propose la clôture de cette enquête.

N° de version (en cours) : v1 – date 28/03/2023

Objectif :

- Recommandations de codage dans l'ANPV des cas de pharmacovigilance correspondant à une Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

Acteurs :

- CRPV

1/ Définitions et classifications*1.1 Consensus d'experts concernant la définition des hypertensions pulmonaires*

La définition de l'hypertension artérielle pulmonaire a fait l'objet en 1973, sous l'égide de l'OMS pour la première réunion, d'un consensus d'experts. Cette définition a été réactualisée à de nombreuses reprises dans le cadre de différents groupes d'experts. Le consensus de 2019¹ (*6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*) a été modifié, en partie par les mêmes auteurs, en 2022 et l'intégralité du processus diagnostique et thérapeutique a fait l'objet d'un volumineux « position paper » conjoint des *sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie* qui fait dorénavant référence². Dans ce document de 2022, des modifications mineures ont été apportées au document de 2019.

L'hypertension artérielle pulmonaire est un syndrome basé exclusivement sur des valeurs hémodynamiques obtenues par cathétérisme cardiaque droit (tableau ci-dessous), pouvant être étiqueté comme précapillaire si les pressions capillaires pulmonaires sont normales et les résistances vasculaires pulmonaires élevées, ou post capillaire si les pressions capillaires pulmonaires sont élevées et les résistances vasculaires pulmonaires normales. Une troisième catégorie est mixte. Enfin, le dernier document introduit la notion d'hypertension pulmonaire à l'effort.

La définition de l'hypertension pulmonaire reste basée sur des valeurs hémodynamiques nécessitant un cathétérisme cardiaque droit, qui est donc obligatoire pour le diagnostic ² (l'échocardiographie est un outil de dépistage et de pronostic).

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

CO, cardiac output; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; lpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units. Some patients present with elevated mPAP (>20 mmHg) but low PVR (≤2 WU) and low PAWP (≤15 mmHg); this haemodynamic condition may be described by the term 'unclassified PH' (see text for further details).

1.2 Consensus européen concernant la classification étiologique des hypertensions pulmonaires

L'hypertension artérielle pulmonaire est une des 5 étiologies de l'hypertension pulmonaire définie ci-dessus, parfois appelée **hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1 (tableau ci-dessous)**².

TABLE 6 Clinical classification of pulmonary hypertension

GROUP 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic
 - 1.1.1 Non-responders at vasoreactivity testing
 - 1.1.2 Acute responders at vasoreactivity testing
- 1.2 Heritable^a
- 1.3 Associated with drugs and toxins^a
- 1.4 Associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH with features of venous/capillary (PVOD/PCH) involvement
- 1.6 Persistent PH of the newborn

GROUP 2 PH associated with left heart disease

- 2.1 Heart failure:
 - 2.1.1 with preserved ejection fraction
 - 2.1.2 with reduced or mildly reduced ejection fraction^b
- 2.2 Valvular heart disease
- 2.3 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

GROUP 3 PH associated with lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease or emphysema
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoventilation syndromes
- 3.5 Hypoxia without lung disease (e.g. high altitude)
- 3.6 Developmental lung disorders

GROUP 4 PH associated with pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thrombo-embolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions^c

GROUP 5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders^d
- 5.2 Systemic disorders^e
- 5.3 Metabolic disorders^f
- 5.4 Chronic renal failure with or without haemodialysis
- 5.5 Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy
- 5.6 Fibrosing mediastinitis

HF, heart failure; HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCH, pulmonary capillary haemangiomas; PH, pulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease. ^aPatients with heritable PAH or PAH associated with drugs and toxins might be acute responders. ^bLeft ventricular ejection fraction for HF with reduced ejection fraction: $\leq 40\%$; for HF with mildly reduced ejection fraction: 41–49%. ^cOther causes of pulmonary artery obstructions include: sarcomas (high or intermediate grade or angiosarcoma), other malignant tumours (e.g. renal carcinoma, uterine carcinoma, germ-cell tumours of the testis), non-malignant tumours (e.g. uterine leiomyoma), arteritis without connective tissue disease, congenital pulmonary arterial stenoses, and hydatidosis. ^dIncluding inherited and acquired chronic haemolytic anaemia and chronic myeloproliferative disorders. ^eIncluding sarcoidosis, pulmonary Langerhans's cell histiocytosis, and neurofibromatosis type 1. ^fIncluding glycogen storage diseases and Gaucher disease.

L'étiologie sera plus précisément définie au sein de ce groupe 1, en particulier après les tests de réactivité vasculaire, les tests génétiques et la recherche de certaines maladies associées (le plus souvent cependant connues au moment du diagnostic). Dans le consensus européen, **pour la pratique clinique**, on classera comme HTAP médicamenteuse les HTAP associées à un médicament connu pour induire des HTAP listés

dans le tableau ci-dessous². En ce qui concerne le codage pour la détection de signal, la problématique est plus large et est abordée ci-dessous.

TABLE 7 Drugs and toxins associated with pulmonary artery hypertension	
Definite association	Possible association
Aminorex	Alkylating agents (cyclophosphamide, mitomycin C) ^a
Benfluorex	Amphetamines
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramine	Cocaine
Fenfluramine	Diazoxide
Methamphetamines	Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus (sofosbuvir)
Toxic rapeseed oil	Indirubin (Chinese herb Qing-Dai)
	Interferon alpha and beta
	Leflunomide
	L-tryptophan
	Phenylpropanolamine
	Ponatinib
	Selective proteasome inhibitors (carfilzomib)
	Solvents (trichloroethylene) ^a
	St John's Wort

^aPulmonary veno-occlusive disease.

1.3 Quels sont les cas informatifs ?

Les cas informatifs en pharmacovigilance sont ceux du groupe 1, c.à.d. des hypertensions pulmonaires précapillaires pour lesquelles des diagnostics différentiels (pathologie pulmonaires chroniques, obstructions artérielles pulmonaires et hémopathies) n'ont pas été retenus.

Ces cas sont diagnostiqués et pris en charge conformément aux recommandations internationales^{2,3} qui font appel dans l'immense majorité des cas à des traitements associés spécifiques (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de PDE V, analogues de la prostacycline) ou très rarement des inhibiteurs calciques en cas de vasoréactivité.

2/ Recommandations de codage des onglets et champs concernés

2.1 Onglet « Effets »

- Les cas d'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1, dont le diagnostic est basé sur un cathétérisme cardiaque droit) soient codés avec le LLT « **Hypertension artérielle pulmonaire** » (10064911).

Parmi ces cas, plusieurs situations peuvent se présenter et doivent être codées, **EN PLUS**, avec le terme correspondant suivant :

- ✓ Si l'analyse génétique est disponible et montre l'existence d'un variant pathogénique probable ou si un autre cas d'HTAP est démontré en cathétérisme dans la famille⁴, il sera possible de coder en plus le LLT « **Hypertension artérielle pulmonaire héréditaire** » (10085244)
- ✓ En cas d'hypertension portopulmonaire (présentation clinique distincte), coder en plus le terme LLT « **Hypertension portopulmonaire** » (10067281)
- ✓ En cas de maladie veino-occlusive pulmonaire et d'hémangiomatose pulmonaire, coder en plus le LLT « **Maladie veino-occlusive pulmonaire** » (10037458) ou le LLT « **Hémangiomatose capillaire pulmonaire** » (10077389)

- Les cas pour lesquels des informations sont manquantes et/ou de faible qualité (par exemple diagnostic suggéré uniquement en échocardiographie, absence de précision sur la réalisation d'un cathétérisme droit, diagnostic différentiel non écarté...), ils devront être codé avec le LLT « Hypertension pulmonaire » (10037400)
- Il convient de ne pas utiliser les termes LLT suivants : « Hypertension veineuse pulmonaire » et les LLT appartenant à la classe organe (SOC) investigation du type : « Pression artérielle pulmonaire anormale » ou « Pression artérielle pulmonaire augmentée »

2.2 Onglet « Commentaires »

Le narratif doit faire apparaître, dans la mesure du possible, les éléments suivants :

- valeurs du cathétérisme cardiaque droit afin de permettre de caractériser le type d'hypertension,
- données informatives quant au bilan étiologique pratiqué, par rapport aux autres causes possibles d'HTAP ou HTP, permettant de les classer :
 - pour le groupe 1 = HTAP :
 - ATCD familial d'HTAP = oui / non
 - Autres prises médicamenteuses : anorexigènes, mais aussi dasatinib, interféron, léflunomide... ou cocaïne, Connectivites, Hypertension portale, VIH, maladie veino-occlusive
 - Groupe 2 = cardiopathies gauches
 - Groupe 3 = maladies respiratoires (BPCO, maladies respiratoires restrictives...)
 - Groupe 4 = post-embolie pulmonaire
 - Groupe 5 = maladies hématologiques, maladies systémiques ou métaboliques, dysthyroïdies, insuffisance rénale chronique

Exemple :

Absence d'antécédent familial d'hypertension pulmonaire. Pas de prise de toxiques ; pas de maladies hématologiques ; pas d'atteinte cardiaque ; pas de maladie pulmonaire (EFR...) ; aucun antécédent thromboembolique veineux ; sérologie VIH négative. Bilan autoimmun négatif ; pas de maladies systémiques....

Références :

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53(1):1801913.
2. Humbert M. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL :144.
3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019;53(1):1801889.
4. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal [Internet] 2019 [cited 2022 Nov 2];53(1).

	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)	Bilan du 01/04/2015 au 31/09/2020 (60 mois)	Bilan du 01/10/2020 au 30/09/2023 (36 mois)
Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés	450	124	699	126	54
Nombre de cas d'HTAP pré-capillaire (% des cas déclarés)	95 (21%)	12 (10%)	49 (7%)	78 (62%)	24 (44%)
Sex ratio F/M	2.5	2	1.9	1.5	2.4
Age (médiane, ans [min-max])	61 [31-83]	60 [48-79]	66 [31-82]	66 [28-81]	68 [39-80]
ATCD, n (%)					
HTA	49 (52%)	10 (83%)	32 (65%)	41 (52.5%)	12 (50%)
Diabète	58 (61%)	10 (83%)	31 (63%)	35 (44.9%)	10 (41.2%)
Dyslipidémie	39 (41%)	5 (42%)	20 (41%)	20 (25.6%)	4 (16.6%)
SAS	14 (15%)	5 (42%)	8 (16%)	13 (16.6%)	7 (29.1%)
Indications, n(%)					
-Anorexigène	24 (34%)	3 (43%)	7 (29%)	15	7
-Diabète/Sd métabolique	38 (54%)	3 (43%)	17 (67%)	18	3
-Dyslipidémie	8 (11%)	1 (14%)	1 (4%)	3	0
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	39 [1-336]	36 [6-276]	36 [1-300]	48 [2-300] Connue dans 70 cas	36 [1-204] Connue dans 23 cas
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	111 [2-399]	136 [28-312]	103 [24-408]	190 [70-421]	193 [45-569]
Exposition à un autre anorexigène Oui, n (%)	33 (34.7%)	4 (25%)	9 (18.3%)	15 (19.2%)	2 (8.4%)
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)	9 ± 8 (1-27)	NA
PAPm en mmHg	46 ± 12 (25-80)	36.3 ± 9.2 (27-55)	42.7 ± 9.6 (25-59)	44 ± 11 (27-80)	43 ± 12 (22-68)
PAPO en mmHg	10 ± 3 (1-15)	13 ± 2.3 (9-17)	9.6 ± 3.2 (5 – 15)	9 ± 3.5 (2-16)	9 ± 3.5 (2-16)
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)	2.6 ± 1 (1.5 – 4.7)	3.3 ± 1.4 (1.3 – 5.8)