

**MEDIATOR®,
BENFLUOREX® Mylan
BENFLUOREX® Qualimed**

**VALVULOPATHIES
Suivi national de Pharmacovigilance
Bilan des cas rapportés jusqu'au 30/04/2015**

Rapport mis à jour le 23 novembre 2015

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon

Résumé

Ce rapport est le 3^{ème} rapport du suivi national des valvulopathies associées à une exposition au benfluorex et actualise l'ensemble des données de notification spontanée recueillies par le réseau des CRPV et les laboratoires pour la période allant de janvier 1976 au 30 avril 2015.

Toutes les notifications ont été retenues à l'exception des cas sans aucune information sur la nature de la valvulopathie, des cas avec valvulopathie connue avant le début du traitement et non aggravés par celui-ci, et des cas survenus hors France. Chaque cas a fait l'objet d'une analyse permettant de décrire les caractéristiques de la population, et notamment les facteurs de risque cardiovasculaire, les caractéristiques du traitement, le type et la sévérité des valvulopathies, et leur évolution.

Au total, **6743 cas** de valvulopathies associées à une exposition au benfluorex ont été notifiés. Parmi eux, 324 ont été exclus portant à **6419 cas** le nombre de cas analysés. La grande majorité des cas (90%) a été notifié avant le 31/12/2013.

Les caractéristiques de la population des cas sont essentiellement marquées par une prédominance féminine (74,8%), la fréquence du surpoids ou de l'obésité (59,1%) et la fréquence des facteurs de risque cardio-vasculaires associés (au moins 1 facteur de risque en plus du surpoids chez 1648 patients [25,7%]).

La durée moyenne de l'exposition au benfluorex est de 77,6 mois et ≤ 3 mois dans 79 cas (1,2%). La posologie est supérieure aux posologies recommandées (> 450 mg/jour) dans 76 cas (1,2%) et l'indication hors AMM chez un minimum de 1167 (31,4%) des patients.

La valvulopathie a été diagnostiquée après un délai médian de 71 mois (0,7 à 419) après le début du traitement. Chez 39 patients, ce délai était ≤ 3 mois. Pour 3833 patients (59,7%), le diagnostic de valvulopathie a été fait après l'arrêt du traitement et le délai médian au diagnostic était alors de 19 mois (1 à 365 mois). Pour 1861 patients (29,0%), le benfluorex a été poursuivi après le diagnostic de valvulopathie, avec une durée médiane d'exposition supplémentaire de 27 mois (1 à 259 mois).

Le nombre moyen de valve cardiaque atteinte par patient est de 1,8 avec : une seule valve pour 2360 patients (36,8%), 2 valves pour 2783 patients (43,4%), 3 valves pour 1185 patients (18,5%) et 4 valves pour 90 patients (1,4%). On retrouve essentiellement une atteinte de la valve aortique, présente chez 4974 (77,5%) patients et essentiellement sous la forme d'une fuite (93,6% des atteintes aortiques) ou de la valve mitrale, présente chez 4885 (76,1%) patients et essentiellement sous la forme d'une fuite (97,3% des atteintes mitrales). En cas de fuite, les grades de sévérité sont majoritairement < 3 (88,5% des fuites aortiques et 88,6% des fuites mitrales)

Au total 774 patients ont eu une chirurgie de remplacement valvulaire. Le délai médian entre la date de diagnostic de valvulopathie et la chirurgie est de 6 mois (de 0 à 228 mois).

Deux cent trente-sept décès (3,7%) ont été rapportés chez des patients (53,6% d'homme) d'âge médian de 70 ans (29 à 94) au moment du décès. Parmi les causes de décès, 69 (29,5%) sont survenus dans les suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire dont 42 (17,9%) dans les 3 ans suivant la chirurgie.

I. Introduction

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a été chargé le 3 mai 2011, par le département de pharmacovigilance de l'ANSM, d'assurer la synthèse des cas de valvulopathies notifiés au réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance, directement ou via la transmission de fiches patients par l'ANSM, et aux laboratoires Servier, Mylan et Qualimed.

Le présent rapport est une actualisation de l'ensemble des données de notification spontanée recueillies par le réseau des CRPV et les laboratoires pour la période allant de janvier 1976 au 30 avril 2015.

II. Méthodologie

L'analyse des cas a été faite observation par observation, et pour chaque observation valve par valve.

Les critères d'exclusion d'un cas ou d'une atteinte valvulaire au sein d'un cas sont limités à :

- a) Cas sans aucune information sur la nature de la valvulopathie
- b) Cas avec valvulopathie connue avant le début du traitement et non aggravée par celui-ci
- c) Cas survenu hors France

Les cas avec sténose, fibrose ou sclérose d'une valve ont été conservés.

L'analyse des cas a porté sur :

- a) Les caractéristiques des patients :
 - 1- Sexe, date de naissance et âge (au diagnostic, à la chirurgie ou au décès)
 - 2- Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire (sur la base des antécédents codés, de l'indication du traitement ou d'informations issues du narratif)
 - ATCD familiaux CV
 - ATCD cardiaques personnels (cardiopathie ischémique, cardiomyopathie hypertrophique, rhumatisme articulaire aigu, endocardite, anomalie congénitale valvulaire, dilatation de l'aorte initiale)
 - IMC catégorisé en normal (<25), surpoids (25-30), obésité (> 30) ou non précisé (NP) en cas d'IMC inconnu mais avec mention de surpoids ou d'obésité dans les antécédents ou le narratif.
 - Autres : diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique, HTA, tabagisme ou ex-tabagisme, hypothyroïdie, syndrome d'apnée du sommeil, lupus, amyloïdose, sarcoïdose, spondylarthrite ankylosante
- b) Les caractéristiques du traitement:
 - 1- Type de traitement (continu, discontinu, NP)

- 2- Indication
- 3- Posologie quotidienne
- 4- Durée du traitement en prenant en compte les règles suivantes pour les dates de traitement en cas de date exacte non précisée
 - 30/06 de l'année si année précisée et mois inconnu
 - 15 du mois si année et mois précisés mais jour inconnu
- 5- Durée d'exposition après le diagnostic (mois)
- 6- Traitement associé (autres anorexigènes ; dérivés ergotés, inhibiteurs sélectifs ou non sélectifs de la recapture de la sérotonine)

c) Les caractéristiques de la pathologie valvulaire:

- 1- Date du diagnostic (au cours ou après l'arrêt du traitement) ou de l'aggravation (en cas de valvulopathie antérieure) en prenant en compte la première valve atteinte
- 2- Délai de survenue après le début du traitement et délai entre l'arrêt du traitement et le diagnostic initial (en cas de décès, délai entre le diagnostic initial et la date du décès et délai entre l'arrêt du traitement et la date du décès)
- 3- Nombre et type de valve atteinte et analyse valve par valve avec, pour une valve donnée :
 - Grade de fuite exprimé numériquement¹
 - Présence associée d'autres caractéristiques en cas de fuite (sclérose, sténose, épaissement, aspect restrictif, calcification...)
- a. Les atteintes sévères seront définies selon les critères suivants de la sévérité de l'atteinte valvulaire
 - Grade ≥ 3
 - Chirurgie
 - Décès

Lorsqu'une élévation de la pression artérielle pulmonaire était codée conjointement à une valvulopathie, les cas ont été systématiquement transmis au CRPV de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) pour évaluation préalable. Par ailleurs, l'existence d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire a systématiquement été recherchée dans les commentaires des cas de valvulopathies transmis au CRPV de Lyon. Si celle-ci n'était pas codée comme effet indésirable, ces cas ont été transmis au CRPV de l'HEGP pour validation. Enfin, les cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) non retenus après l'évaluation réalisée par l'HEGP et comportant une valvulopathie ont été transmis secondairement par le CRPV de l'HEGP au CRPV de Lyon pour inclusion dans l'analyse des cas de valvulopathie.

¹ Les correspondances entre la gradation par qualificatif vs. Numérique sont indiquées en annexe

III. Résultats

1) Nombre de cas transmis

Au cours de la période considérée, **6743 cas** de valvulopathies associées à une exposition au benfluorex ont été notifiés, dont 116 au réseau des CRPV, 4683 au laboratoire Servier et 1943 aux deux sources². Parmi ces cas, 324 ont été exclus de l'analyse préliminaire.

Au total, ce rapport porte donc sur **6419 cas**

La répartition des notifications selon l'année est la suivante :

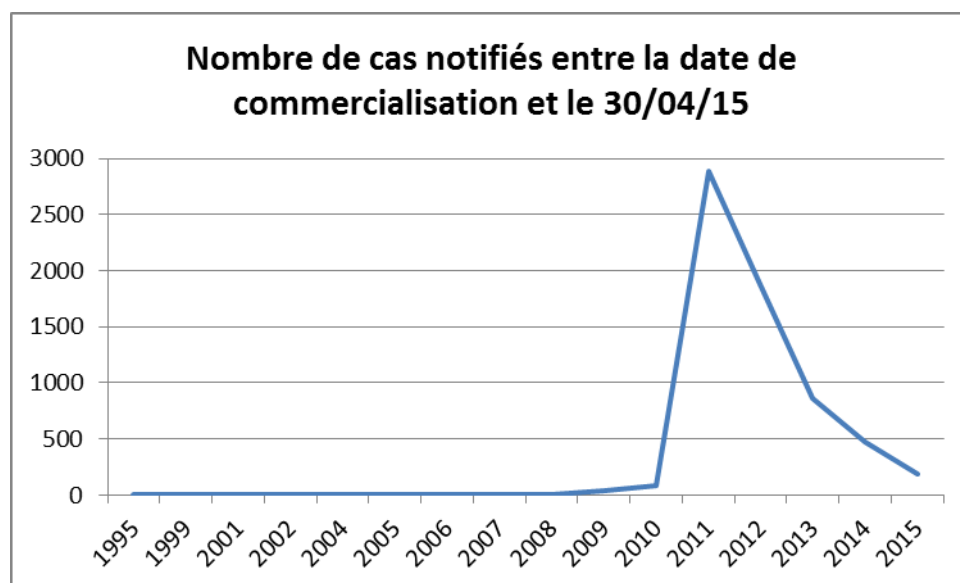


Figure 1 : répartition des années de notification

2) Caractéristiques des patients

a. Caractéristiques générales

Caractéristiques	Données
Age moyen : ans \pm ET [min-max] (n=6316)	58,7 \pm 10,4 [18-93]
Sexe	
F (%)	4798 (74,8%)
H (%)	1618 (25,2%)
NP	3
Nombre total de patient avec surpoids ou obésité ³	3792
IMC ⁴ moyen (kg m ⁻²) (min-max) (n=2922)	31,0 \pm 5,8 kg m ⁻² (17-62)

² Les quelques cas des laboratoires Mylan/Qualimed n'ont pas encore été exploités dans ce pré-rapport

³ Nombre de patient ayant un IMC \geq 25 ou pour lesquels il est mentionné un surpoids ou une obésité sans valeur de l'IMC

⁴ Lorsque l'indication était une perte de poids ou que les antécédents indiquaient un surpoids ou une obésité, la valeur de l'IMC n'a été conservée que s'il s'agissait de celle connue au début ou au cours de traitement et non celle constatée lors de la consultation de suivi.

Catégorie d'IMC (calculée sur 2924 valeurs)	
- < 25 (N, %)	297 (10,2%)
- 25-29 (N, %)	1125 (38,5%)
- ≥ 30 (N, %) dont :	1502 (51,4%)
▪ obésité modérée (30-34)	879 (30,1%)
▪ obésité sévère (35-39)	406 (13,9%)
▪ obésité morbide (≥ 40)	220 (7,5%)

La répartition de l'IMC selon le sexe est la suivante :

IMC (kg/m ²)	F	H
< 25	221 (10,0%)	76 (10,7%)
25 à 29	821 (37,1%)	303 (42,7%)
≥ 30	1143 (52,8%)	331 (46,7%)
Total	2213	710

Répartition de l'IMC selon le sexe dans la population étudiée

b. Facteurs de risques et antécédents cardiovasculaires

Présence d'au moins un facteur de risque CV (n)	5442 (84,8%)
Nombre de facteurs de risque CV par patient :	
- 0 ou non précisé	982 (15,3%)
- 1	1345 (21,0%)
- 2	1382 (21,5%)
- 3	1266 (19,7%)
- ≥ 4	1449 (22,6%)
Type de facteurs de risque CV	
- Antécédents CV familiaux	621 (9,7%)
- Cardiopathie ou ATCD cardiaque autre ⁵ dont :	874 (13,6%)
• Cardiopathie ischémique ou hypertrophique	531
• Rhumatisme articulaire aigu	112
• Endocardite, dilatation aorte	23
• Valvulopathie ou souffle antérieur au traitement ⁶	306
- Diabète ou intolérance au glucose	2517 (39,2%)
- Dyslipidémie	2592 (40,4%)
- HTA	2585 (40,3%)
- Hypothyroïdie	650 (10,1%)
- Surpoids ou obésité	3792 (59,1%)
- Syndrome d'apnée du sommeil	387 (6,0%)
- Syndrome métabolique	123 (1,9%)
- Tabagisme (actif ou ancien)	1276 (19,9%)

⁵ Les antécédents de fibrillation auriculaire et embolie pulmonaire, ainsi que les évènements cardiovasculaires survenus au cours du traitement par benfluorex, n'ont pas été pris en compte

⁶ A l'exclusion des anomalies anatomiques des valves qui seront considérées à part

3) Exposition au benfluorex

Le type de traitement par benfluorex est continu chez 5485 patients (85,5%), séquentiel (quelques mois par an) chez 581 patients (9,0%) et non renseigné pour 353 patients (5,5%).

La durée cumulée moyenne d'exposition au benfluorex, calculable sur 5933 patients, est de 77,6 mois (0,7 à 403 mois)⁷. Dans 79 cas (1,2%), cette durée est \leq 3 mois.

La posologie quotidienne médiane de benfluorex, connue chez 3597 patients, est de 450 mg (150 à 1200 mg/jour). Elle est supérieure à 450 mg/jour dans 76 cas (1,2%).

L'indication du benfluorex, renseignée pour 3712 patients (57,8%), est la suivante:

Indication	N	%
Anorexigène	1167	31,4
Anorexigène / Diabète	212	5,7
Anorexigène / Diabète / Dyslipidémie	47	1,3
Anorexigène / Diabète / Syndrome métabolique	1	0,03
Anorexigène / Dyslipidémie	117	3,2
Anorexigène / Syndrome métabolique	19	0,5
Diabète	1335	36,0
Diabète / Dyslipidémie	178	4,8
Diabète / Syndrome métabolique	6	0,2
Dyslipidémie	568	15,3
Dyslipidémie / Syndrome métabolique	4	0,1
Syndrome métabolique	58	1,6

Lorsque l'indication est connue, il s'agit donc d'une indication hors AMM chez un minimum de 1167 (31,4%) des patients, quelle que soit la période de prescription considérée.

4) Traitements concomitants

• Anorexigènes

Chez 801 (12,5%) patients, il est noté la prise d'un autre anorexigène ou agent anti-obésité de manière antérieure ou concomitante à l'exposition au benfluorex, avec pour:

- 698 (87%) de la dexfenfluramine seule,
- 59 (7,4%) de la dexfenfluramine associée à un ou plusieurs autres agents anti-obésité
- 25 (3,1%) un ou plusieurs autres anorexigènes amphétaminiques
- 19 (2,4%) un autre médicament anti-obésité (rimonabant ou sibutramine)

• Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle

Soixante-quatre (1%) patients disent avoir pris un dérivé ergoté, essentiellement dihydroergotamine (n=48). Ces traitements sont concomitants ou antérieurs au benfluorex. Pour certains patients, les alcaloïdes ergotés font toujours partie de leur traitement actuel.

⁷ Lorsque le traitement était séquentiel, les différentes périodes d'exposition au benfluorex ont été additionnées lorsqu'elles étaient connues

- **Antidépresseur inhibiteur sélectif (ISRS) ou non sélectif (INSRS) de la recapture de la sérotonine**

Au total, 184 (2,9%) patients ont été exposés de façon concomitante à un ou plusieurs antidépresseurs ISRS ou INSRS, majoritairement la fluoxétine (75) ou la paroxétine (36).

5) Les valvulopathies

a. Dates du diagnostic

L'année du premier diagnostic de valvulopathie est connue dans 6379 (99,4%) des cas. La répartition des années au diagnostic est indiquée sur le graphique ci-dessous. Si une grande partie a été diagnostiqué en 2011 (n=2383), il faut noter que le diagnostic a été porté avant le 31/12/2009 dans 2858 (44,5%) cas et avant le 31/12/2010 dans 3722 (58,0%) cas.

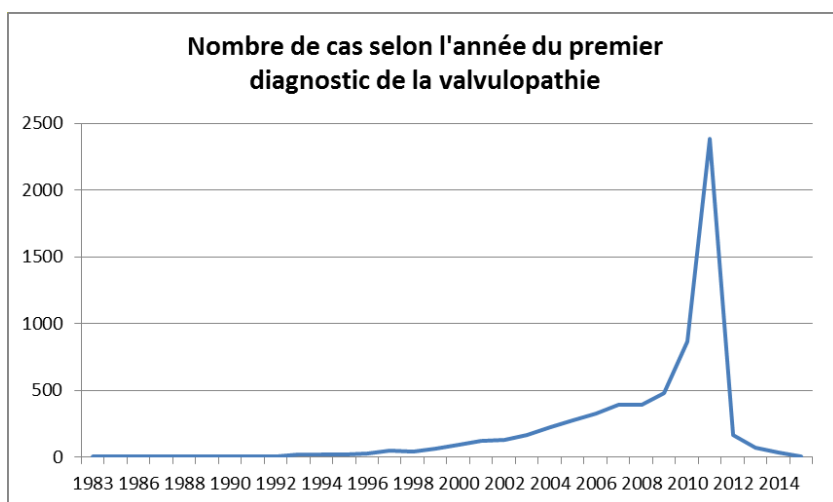


Figure 2 : répartition des années de diagnostic

Ces données sont à mettre en regard avec l'évolution annuelle des ventes de benfluorex.

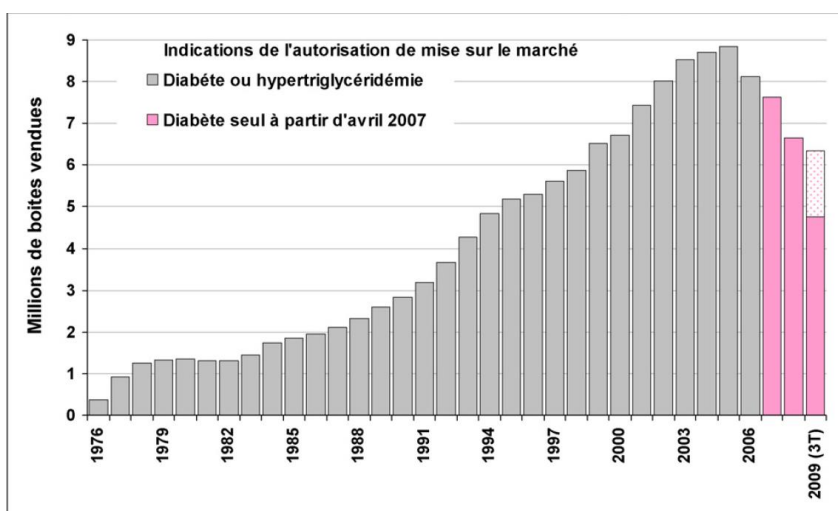


Figure 3 : Ventes annuelles de benfluorex entre 1976 et 2009 (selon Hill, Presse Med, 2011)

b. Délai de survenue par rapport au traitement

Le délai médian entre le début du traitement et la date de diagnostic, calculable chez 5940 (92,5%) patients, est de 71 mois (0,7 à 419). Chez 39 patients, ce délai était \leq 3 mois.

Pour 3833 patients (59,7%), le diagnostic de valvulopathie a été fait après l'arrêt du traitement par benfluorex, avec un délai de diagnostic médian de 19 mois (IQR : 14-35). Ce délai est de plus de 36 mois pour 944 patients (14,7%).

Pour 1861 patients (29%), le benfluorex a été poursuivi après le diagnostic de valvulopathie, avec une durée médiane d'exposition supplémentaire de 27 mois (IQR : 10-55).

c. Nature des valvulopathies et sévérité

i. Type de valvulopathie et grade

Au total, 11841 valves ont été affectées, soit un nombre moyen de valve cardiaque atteinte par patient est de 1,84:

- 1 seule valve pour 2360 patients (36,8%)
- 2 valves pour 2783 patients (43,4%)
- 3 valves pour 1185 patients (18,5%)
- 4 valves pour 90 patients (1,4%)
- Inconnu dans 1 cas

▪ Valve aortique

Une atteinte de la valve aortique est présente chez 4974 (77,5%) patients. Chez 120 (1,9%) patients, il existait une anomalie congénitale de la valve aortique, sous forme de bicuspidie (n=90) ou de prolapsus (n=30). Le type d'atteinte était le suivant :

Fuite aortique	4657
- Sans autre valvulopathie associée	1165
• Fuite aortique isolée	1078
• Fuite aortique associée à un rétrécissement aortique	87
- Associée à l'atteinte d'une autre valve	3460
• Fuite aortique isolée	3055
• Fuite aortique associée à un rétrécissement aortique	405
Calcification isolée ou associée à une autre atteinte valvulaire	69
Epaississement isolé ou associé à une autre atteinte valvulaire	21
Rétrécissement isolé ou associé à une autre atteinte valvulaire	190
Sclérose isolée ou associée à une autre atteinte valvulaire	44
Non précisé ou autre	17

Une fuite aortique a été diagnostiquée chez 4657 (93,6%) patients ayant une atteinte de la valve aortique. Lorsqu'il est renseigné (n=4532), le grade est alors > 2 chez 1065 (23,5%) de ces patients (cf tableau 1).

▪ **Valve mitrale**

Une atteinte de la valve mitrale est présente chez 4885 (76,1%) patients. Chez 231 (3,6%) patients, il existait un prolapsus de la valve mitrale. Le type d'atteinte était le suivant :

Fuite	4752
- Sans autre valvulopathie associée	980
• Fuite mitrale isolée	959
• Fuite mitrale associée à un rétrécissement mitral	21
- Associée à l'atteinte d'une autre valve	3772
• Fuite mitrale isolée	3500
• Fuite mitrale associée à un rétrécissement mitral	272
Calcification isolée ou associée à une autre atteinte valvulaire	62
Épaississement isolé ou associé à une autre atteinte valvulaire	26
Rétrécissement isolé ou associé à une autre atteinte valvulaire	33
Sclérose isolée ou associée à une autre atteinte valvulaire	13
Non précisé	12

Une fuite mitrale a été diagnostiquée chez 4752 (97,3%) patients ayant une atteinte de la valve mitrale. Lorsqu'il est renseigné (n=4605), le grade est alors > 2 chez 938 (20,4%) de ces patients (cf tableau 1).

▪ **Valve tricuspide**

Une atteinte de la valve tricuspide a été diagnostiquée chez 1830 (28,5%) patients. Il s'agit alors d'une insuffisance tricuspidiennne (IT) isolée (n=66) ou associée à l'atteinte d'une autre valve (n=1756 dont 5 associées à un rétrécissement tricuspide), et plus rarement d'un épaississement (n=3), d'une calcification (n=4) ou d'une fibrose/sclérose (n=1) isolés ou associés à l'atteinte d'une autre valve.

Une fuite tricuspide a été diagnostiquée chez 1821 (99,5%) de ces patients. Lorsqu'il est renseigné (n=1406), le grade est alors > 2 chez 269 (19,1%) de ces patients (cf tableau 1).

▪ **Valve pulmonaire**

Une atteinte pulmonaire a été diagnostiquée chez 148 (2,3%) patients. Il s'agit d'une fuite dans 144 cas avec un grade de fuite > 2 chez 5 (4,2%) des 120 patients avec grade renseigné (cf tableau 1). Les 4 derniers cas correspondent à deux rétrécissements pulmonaire et un épaississement ou une calcification de la valve pulmonaire.

▪ **Type et sévérité des insuffisances valvulaires**

Le tableau 1 résume le type et la sévérité des insuffisances valvulaires. Les fuites valvulaires de grade 1 et 2 sont les plus fréquentes.

	Aortique 4657 (72,6%)	Mitrale 4752 (74,0%)	Tricuspidie 1825 (28,4%)
Grade < 1	452 (9,7%)	847 (17,8%)	364 (19,9%)
Grade 1 à 2	3015 (64,7%)	2820 (59,3%)	776 (42,5%)
Grade 2,5 à 3,5	977 (21,0%)	778 (12,1%)	222 (12,2%)
Grade 4	88 (1,9%)	160 (3,4%)	47 (2,6%)
Non précisé	125 (2,7%)	147 (3,1%)	416 (22,8%)

Tableau 1 : Type et sévérité de l'insuffisance valvulaire

On note une prédominance des fuites de grade ≤ 2 (plus de 3/4 des cas) et un nombre important de fuite tricuspide dont le grade n'est pas précisé.

ii. Relation entre durée du traitement et sévérité de la fuite

Le tableau 2 indique la distribution du grade de sévérité des valvulopathies selon la durée du traitement par benfluorex et la valve atteinte. Si le nombre de cas de fuites valvulaires est plus important lorsque la durée du traitement s'allonge, la répartition des grades de sévérité (grade <3 vs. grade ≥ 3) reste la même quelle que soit la durée de l'exposition au benfluorex.

Durée d'exposition au benfluorex (mois)		≤ 3	$>3-12$	13-36	>36	Toutes durées confondues
IA	Grade <3	38 (92,7%)	245 (91,8%)	886 (91,9%)	2549 (87,0%)	3718 (88,5%)
	Grade ≥ 3	3	22	78	382	485
	Total	41	267	965	2931	4203
IM	Grade <3	60 (96,8%)	275 (87,9%)	912 (90,2%)	2530 (88,0%)	3777 (88,6%)
	Grade ≥ 3	2	38	99	346	485
	Total	62	313	1011	2876	4262
IT	Grade <3	25 (100%)	69 (90,8%)	258 (91,8%)	846 (90,5%)	1198 (91,0%)
	Grade ≥ 3	-	7	23	89	119
	Total	25	76	281	935	1317
TOTAL		79	424	1447	3979	5929

Tableau 2 : Grade de sévérité de la fuite selon la durée d'exposition

d. Evolution

• **Chirurgie de remplacement valvulaire**

Parmi les 6419 patients, 774 (12,05%) ont eu une chirurgie de remplacement valvulaire. Les patients concernés sont des femmes pour 69% et des hommes pour 31% ; l'âge moyen lors du diagnostic est de 57,3 ans (27 à 84 ans – écart type de 10,8). Parmi eux, 35 patients ont nécessité ultérieurement une nouvelle intervention sur la même valve ou sur une autre valve.

Pour 15 patients, une chirurgie était planifiée au moment de la notification mais l'évolution est inconnue.

Le délai médian entre la date de diagnostic de valvulopathie et la chirurgie est de 6 mois (de 0 à 228 mois, IQR : 1-33).

Le nombre de valves remplacées est de :

- 1 dans 126 cas (16,3%)
- 2 dans 361 cas (46,6%)
- 3 dans 268 cas (34,6%)
- 4 dans 18 cas (2,3%)
- Non précisé dans 1 cas

Au total et après exclusion de 4 cas avec information manquante, 1717 valves ont été remplacées. Il s'agissait de la :

- Valve aortique dans 574 cas⁸, dont :
 - 111 en raison d'un rétrécissement aortique (RA) sans fuite
 - 463 en raison d'une fuite (dont 152 associées à un RA). Le grade de sévérité de la fuite est renseigné pour 436 patients avec 46,8% d'IA de grade <3 (n=204) et 53,2% de grade ≥ 3 (n=232)
 - 7 pour une autre raison (1 fibroélastome, 6 inconnues)
- Valve mitrale dans 436 cas⁹, dont :
 - 9 en raison d'un rétrécissement mitral (RM) sans fuite
 - 424 en raison d'une fuite (dont 132 associées à un RM). Le grade de sévérité de la fuite est renseigné pour 396 patients avec 22,5% d'IM de grade <3 (n=89) et 77,5% de grade ≥ 3 (n=307)
 - 3 pour une autre raison (1 calcification, 2 inconnues)
- Valve tricuspide dans 68 cas, dont :
 - 1 en raison d'une calcification sans fuite
 - 67 en raison d'une fuite (dont 1 associée à un rétrécissement tricuspide). Le grade de sévérité de la fuite est renseigné pour 53 patients avec 34,0% d'IT de grade <3 (n=18) et 66,0% de grade ≥ 3 (n=35)

Le nombre de chirurgie de remplacement valvulaire en fonction des années de survenue est indiqué sur la figure ci-dessous :

⁸ Dans 56 (9,8%) cas, il existait une anomalie congénitale de la valve aortique (vs. 1,9% pour l'ensemble de la population, $p < 10^{-4}$)

⁹ Dans 45 (10,3%) cas, il existait une anomalie congénitale de la valve mitrale (vs. 3,6% pour l'ensemble de la population, $p < 10^{-4}$)

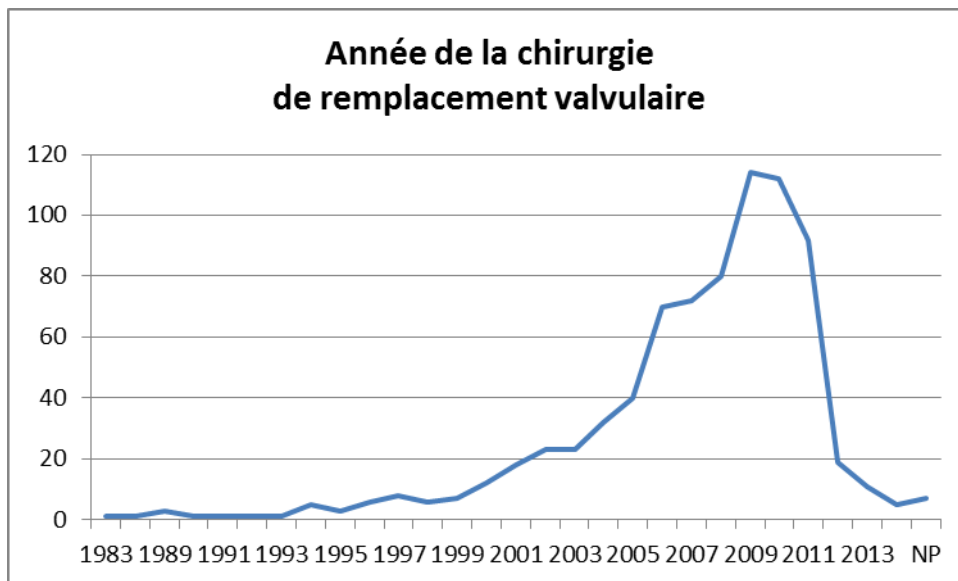


Figure 4 : répartition des années de chirurgie valvulaire
(Donnée connue pour 767 des 774 chirurgies)

- **Décès**

Deux cent trente-sept décès (3,7%) ont été rapportés. Il s'agit de 110 (46,4%) femmes et 127 hommes (53,6%) d'un âge médian (n=218) de 70 ans (29 à 94) au moment du décès. Parmi eux, 22 (9,3%) avaient une valvulopathie et 61 (25,7%) une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique ou hypertrophique, préexistante au traitement.

Les causes rapportées de décès sont :

- **69 (29,1%) dans les suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire** dont 29 (12,4%) dans le mois suivant la chirurgie ou 42 (17,9%) dans les 3 ans suivant la chirurgie. Le délai moyen est de 35,5 mois après la chirurgie (0 à 249 mois – sur 74 patients pour lesquels l'information est disponible). Pour les 41 patients décédés plus d'un mois après la chirurgie, la cause du décès était une endocardite (n=6), une insuffisance cardiaque (n=7), un accident vasculaire cérébral (n=6), une ischémie diffuse ou mésentérique (n=2), un cancer (n=4), une bronchite (n=1), une décompensation de cirrhose (n=1) ou inconnue (n=14).
- **77 (32,5%) de cause cardiovasculaire :**
 - o 26 décompensations cardiaques ou œdème aigu du poumon
 - o 16 infarctus du myocarde
 - o 14 arrêts cardiaques sans autre précision
 - o 6 AVC hémorragiques ou ischémique
 - o 5 troubles du rythme aigus
 - o 3 embolies pulmonaires certaines ou possibles
 - o 3 accidents ischémiques autres
 - o 2 endocardites
 - o 1 médiastinite
 - o 1 non précisé

- **39 (16,5%) cas de cause non cardiovasculaire** (dont 13 cancers, 12 causes pulmonaires et 7 sepsis)
- **50 (21,1%) de cause naturelle ou inconnue**

Le délai médian entre le diagnostic de valvulopathie et le décès est de 32,5 mois (de 0 à 282 mois) (renseigné dans 232 cas).

Le nombre de décès en fonction des années de survenue est indiqué sur la figure ci-dessous :

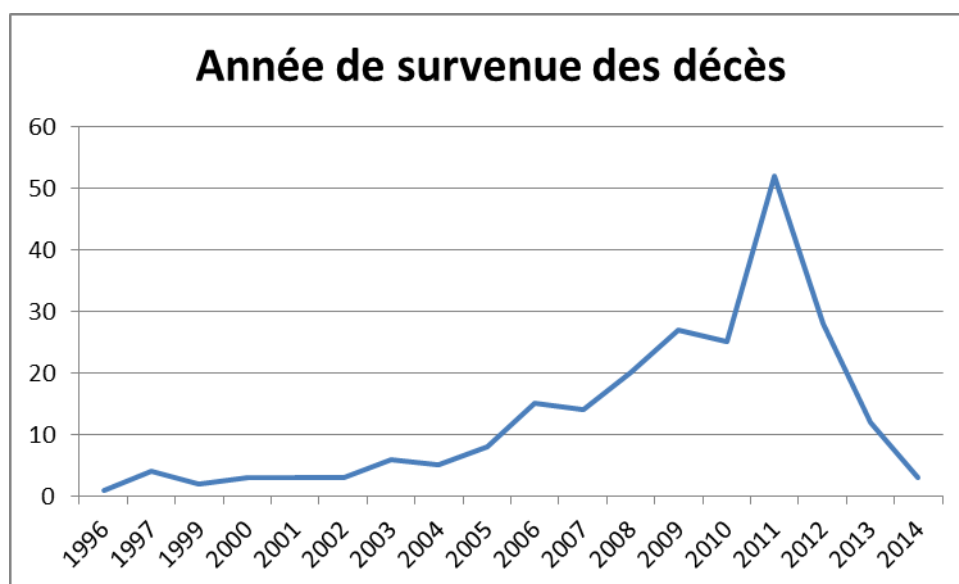


Figure 5 : répartition des années de survenue du décès

Donnée connue pour 234 des 237 décès

6) Augmentation de la PAPs ou HTAP associées

Dans 1460 cas (22,7%), une augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique (> 30 mmHg), une hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire ou une hypertension artérielle pulmonaire non confirmée par cathétérisme cardiaque est associée à la valvulopathie.

7) Cas particuliers

a. Traitement par benfluorex à des posologies > 450mg

Soixante-seize patients (1,2%) avaient des posologies de benfluorex supérieures à celles recommandées. Le tableau IV résume le type et la sévérité des valvulopathies chez ces patients. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés pour les patients traités par benfluorex, toute posologie confondue. Le nombre médian de valves atteintes chez ces patients est de 2. Le type de valve atteinte et la sévérité de l'insuffisance valvulaire sont superposables à ceux de l'ensemble des patients.

	Aortique 53 (75,6%)	Mitrale 65 (80%)	Tricuspidie 21 (22,2%)
Grade < 3	43 (81,1%)	55 (84,6%)	17 (81,0%)
Grade ≥ 3	10 (18,9%)	7 (10,8%)	1 (4,7%)
Grade NP	-	3 (4,6%)	3 (14,3%)

Tableau VIII : type et sévérité des valvulopathies chez les patients traités à des posologies de benfluorex > 450mg.

b. Durée de traitement par benfluorex ≤ 3 mois

Pour 79 patients (1,2%), le traitement par benfluorex a duré 3 mois ou moins. Dans 34 (43%) de ces cas, le diagnostic a été porté plus de 3 mois après l'arrêt du traitement. Tous les patients présentaient alors au moins une fuite valvulaire.

	Aortique 41 (51,9%)	Mitrale 62 (78,4%)	Tricuspidie 28 (35,4%)
Grade < 3	38 (92,7%)	60 (96,8%)	25 (89,3%)
Grade ≥ 3	3 (7,3%)	2 (3,2%)	-
Grade NP	-		3 (10,7%)

Sept (8,9%) de ces patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire. Trois (3,8%) sont décédés (aucun n'avait eu de chirurgie valvulaire).

IV. Conclusion

Le suivi des notifications de valvulopathies associées à un traitement par benfluorex confirme les données des précédents suivis présentés aux comités techniques de pharmacovigilance de juin 2011 puis en juin et septembre 2012.

On peut constater que :

- la majorité des notifications a été rapportée entre 2011 et 2012, et se tarit depuis 2014 avec seulement 664 (10,3%) cas rapportés entre le 1/1/2014 et le 30/4/15.
- les données démographiques et d'exposition au benfluorex sont comparables à celles des études déjà réalisées.
- les caractéristiques des valvulopathies sont similaires à celles présentées lors des précédentes présentations
- en cas de chirurgie de remplacement valvulaire, les valves concernées sont essentiellement les valves aortiques et mitrales.

En conséquence, et dans la mesure où les notifications résiduelles encore rapportées ne semblent pas en mesure de modifier nos connaissances sur ce risque, le rapporteur propose de clore le suivi national des valvulopathies associées à la prise de benfluorex.

Correspondance entre les termes utilisés pour grader les fuites et les gradations numériques

Qualification de la fuite	Grade final
ASSEZ IMPORTANTE	2,5
BANAL	Trivial
BANAL MICRO	Trivial
BAS GRADE	1
BASIQUE	1
BENIGN	1
DIFFICILE A QUANTIFIER	NP
DISCRET	Trivial
DISCRETE SIGNIFICATIVE	Trivial
FAIBLE	1
FAIBLE A MOYENNE	1,5
FAIBLE GRADE	1
FUNCTIONAL	Aucun
HIGH	3,5
IMPORTANT	3,5
INSIGNIFICANT	Trivial
INTERMEDIATE	2,5
LACHE	1
LARGE	3
LEGERE	1
LEGERE A MODEREE	1,5
LEGERE A MOYENNE	1,5
LIMITED	1
LITTLE	1
LOW	1
MAJEURE	4
MAJOR	4
MARKED	3,5
MASSIVE	4
MEAN	2,5
MEDIAN	2,5
MEDIUM	2,5
MEDIUM SEVERE	3
MEDIUM TO MODERATE	2
MICRO	Trivial
MICRO NEGLIGIBLE	Trivial
MIDDLE	2
MILD	2
MILD TO MODERATE	2,5
MINEURE	1
MINEURE A MODEREE	2
MINIMAL	Trivial
MINIMAL TO MODERATE	2
MINIME	Trivial
MINIME A MODEREE	2
MINOR	1
MINOR TO MODERATE	2
MINUSCULE	Trivial
MODERATE	2,5

Qualification de la fuite	Grade final
MODERATE TO MEDIUM	2,5
MODERATE TO MIDDLE	2,5
MODERATE TO MILD	2,5
MODEREE	2,5
MODEREE A MOYENNE	2,5
MODEREE A SEVERE	3
MODEST	1
MORE THAN MODERATE	3,5
MOYENNE	2
MOYENNE A SEVERE	3
NEGLIGIBLE	Trivial
NEGLIGIBLE MINIMAL	Trivial
NETTE	2
NON SEVERE	2,5
NON SIGNIFICANT	Trivial
NOT IMPORTANT	1
NOT VERY IMPORTANT	1
NOT VERY MARKED	2,5
ORDINARY	Trivial
PETIT GRADE	1
PETITE	1
PETITE A MODEREE	1,5
PETITE A MOYENNE	1,5
PEU IMPORTANTE	1
PHYSIOLOGICAL	Trivial
QUITE MODERATE	2,5
RESTRICTIVE ORDINARY	Trivial
SEVERE	4
SIGNIFICANT	3,5
SLIGHT	1
SLIGHT IMPORTANT	3
SMALL	1
SMALL TO MODERATE	2
TINY	Trivial
TOUT PETIT JET	Trivial
TRACE	Trivial
TRES MODEREE	1,5
TRIVIAL	Trivial
TRIVIAL SUBVALVULAR	Trivial
VERY DISCRETE	Trivial
VERY FEW IMPORTANT	Trivial
VERY IMPORTANT	4
VERY MILD	1,5
VERY MINIMALE	Trivial
VERY MINOR	Trivial
VERY MODERATE	1,5
VERY MODEST	1
VERY SEVERE	4
VOLUMINOUS	4
WEAK	1

