

Benfluorex et valvulopathies cardiaques : une étude de cohorte sur 1 048 173 personnes traitées pour diabète

Alain Weill (alain.weill@cnamts.fr), Michel Païta, Philippe Tuppin, Philippe Ricordeau, Hubert Allemand

Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France.

Rapport final du 09/11/2009 (correction du 10/11/2009)

Résumé

Contexte : Plusieurs cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent que le benfluorex commercialisé en France depuis 1976 et dérivé de la fenfluramine pourrait être associé avec des cardiopathies valvulaires de régurgitation. Depuis le 5 avril 2007 la commission d'autorisation sur le marché a limité la prescription du benfluorex à l'indication « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* ». L'objectif de ce travail était de préciser, chez les personnes diabétiques, un lien éventuel entre une exposition au benfluorex et une valvulopathie cardiaque de régurgitation et de tester dans l'affirmative un effet dose.

Méthode : étude de cohorte de type exposé-non exposé à partir des données du système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM). Etaient éligibles les patients diabétiques traités (antidiabétiques oraux et/ou insuline) en 2006 et âgés de 40 à 69 ans. Les cas exposés étaient enregistrés de façon passive et définis par la délivrance et le remboursement en 2006 de benfluorex. Après chaînage des données les événements recherchés à l'année n+1 et n+2 dans le PMSI 2007 et 2008 étaient une hospitalisation pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues, une hospitalisation pour une insuffisance mitrale, une hospitalisation pour une insuffisance aortique et une hospitalisation avec chirurgie de remplacement valvulaire sous circulation extra-corporelle pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues. Les risques relatifs sont présentés bruts et ajustés sur l'âge, le sexe et la présence d'une ALD cardio-vasculaire.

Résultats : les résultats portaient sur 1 048 173 diabétiques de 40 à 69 ans dont 43 044 exposés au benfluorex en 2006. Le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque était de 81 pour 100 000 dans le groupe exposé au benfluorex en 2006 vs 28 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un risque relatif de 2,9 [2,0 ;4,1] et un RR ajusté de 3,1 [2,2 ;4,5]. Les risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour insuffisance mitrale

et insuffisance aortique étaient respectivement de 3,0 [1,9 ;4,7] et de 4,1[2,3 ;7,4]. Le risque de chirurgie en 2007 avec un remplacement valvulaire pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues était de 30 pour 100 000 dans groupe exposé au benfluorex vs 8 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un RR ajusté de 3,7[2,1 ;6,8]. Parmi les 13 personnes diabétiques de 40 à 69 ans exposées au benfluorex et ayant subi un remplacement valvulaire en 2007 une était décédée en milieu d'année 2008. Pour les exposés au benfluorex en 2006 les risques absolus et les risques relatifs étaient en 2008 très proches de ceux observés en 2007. Ainsi, le risque relatif ajusté des exposés au benfluorex en 2006 de chirurgie valvulaire sous CEC en 2008 était de 4,2 [2,2 ;8,1].

Par ailleurs, les personnes ayant eu des doses cumulées plus faibles en 2006 ont eu de moindres risques de développer une insuffisance valvulaire avec une hospitalisation en 2007.

Conclusion :

1. L'usage du Benfluorex chez les diabétiques en 2006 était associé significativement dans les deux années qui suivaient à des valvulopathies de régurgitation mitrales et aortiques et à des chirurgies de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle pour des valvulopathies de régurgitation.
2. Transmission en urgence le 27/10/2009 du rapport préliminaire à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à la Direction générale de la santé.
3. Le SNIIRAM avec le chainage PMSI peut contribuer à montrer, en condition réelle d'utilisation pour des médicaments, des effets indésirables sévères mais restés longtemps méconnus ou mal évalués.

Mots clés : benfluorex, valvulopathie, insuffisance mitrale, effets indésirables, bases de données, SNIIRAM, PMSI

Le travail a été débuté le 13/10/2009 et le rapport préliminaire a été adressé le 27/10/2009 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et à la Direction générale de la santé. Le rapport final a été adressé à l'Afssaps le 9/11/2009.

1. Introduction

Aux Etats-Unis et en Europe la plupart des anorexigènes fenfluraminiques ont été retirés du marché et interdits en 1997 après la constatation d'effets indésirables rares mais graves : l'hypertension artérielle pulmonaire et les insuffisances valvulaires cardiaques^{1,2,3}.

Plusieurs cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent que le benfluorex commercialisé en France depuis 1976 et dérivé de la fenfluramine pourrait être également associé avec des cardiopathies valvulaires de régurgitation^{4,5,6}. Depuis le 5 avril 2007 la commission d'autorisation sur le marché a limité en France la prescription du benfluorex à l'indication « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* »⁷.

L'objectif de ce travail était de préciser, chez les personnes diabétiques, un lien éventuel entre une exposition au benfluorex et la survenue d'une valvulopathie cardiaque de régurgitation. En cas de liaison significative l'objectif secondaire était de vérifier s'il existait une relation dose-effets.

¹ Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997 Aug 28;337(9):581-8. Erratum in: N Engl J Med 1997 Dec 11;337(24):1783.

² Le 15 septembre 1997 les laboratoires Servier annoncent cesser la commercialisation de l'anorexigène dexfenfluramine (Redux® au USA et Isoméride® en France). Les laboratoires anticipaient ainsi de quelques heures la décision des autorités sanitaires FDA de suspendre les autorisations de mise sur le marché

³ Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med. 1996 Aug 29;335(9):609-16.

⁴ Noize P, Sauer M, Bruneval P, Moreau M, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Fundam Clin Pharmacol. 2006 Dec;20(6):577-8.

⁵ Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J. 2009 Mar;33(3):684-8.

⁶ Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvular heart disease associated with benfluorex. Rev Esp Cardiol. 2003 Feb;56(2):215-6.

En juin 2005 l'agence espagnole du médicament a retiré de la commercialisation le benfluorex pour trouble cardiaque grave.

⁷ Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2007. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/df5625a7bf8b9ebd4eec8f0f54e34315.pdf (consulté le 26/10/2009)

2. Méthode

Etude de cohorte de type exposé-non exposé à partir des données anonymes du système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM)^{8,9,10}.

Etaient éligibles les patients diabétiques traités en 2006, âgés de 40 à 69 ans en 2006 et non décédés au 31/12/2006. Le diabète traité était défini par le remboursement à au moins trois dates différentes en 2006 d'antidiabétiques oraux et/ou insuline appartenant à la classe ATC A10. Cette définition est similaire à celle utilisée pour estimer la prévalence du diabète traité en France¹¹ et à celle de l'étude Entred 2007¹² (tableau 1). La classe d'âge 40-69 ans a été choisie afin d'assurer une homogénéité de la population étudiée et de tenir compte de l'âge des cas ponctuels rapportés^{13,14}.

Les cas exposés enregistrés de façon passive étaient définis par la délivrance et le remboursement en 2006 de benfluorex, quelque soit la dose, la forme et le nombre de délivrance. Les cas non exposés étaient définis par l'absence de remboursement de benfluorex en 2006, en 2007 et en 2008 (tableau 1). Après chaînage des données les événements recherchés à l'année n+1 et n+2 dans le PMSI 2007 et 2008 étaient une hospitalisation pour une insuffisance valvulaire toutes valves et toutes causes confondues, une hospitalisation pour une insuffisance mitrale, une insuffisance aortique et une hospitalisation avec remplacement valvulaire pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues (tableau 2). Les risques relatifs (nombre de personnes malades chez les exposés/

⁸ Lenormand F. Le système d'information de l'assurance maladie, le SNIIRAM et les échantillons de bénéficiaires. Journal de la Société française de statistique. 2005; 146(3):47-73.

⁹ de Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Prat Organ Soins 2009;40(3):213-223.

¹⁰ Fender P, Weill A. [Epidemiology, public health and medical rates databases]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2004 Apr;52(2):113-7.

¹¹ Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2008;43-:409-413.

¹² Protocole de l'étude Entred 2007-2010.
<http://www.invs.sante.fr/publications/entred/entred%5F2007%5F2010/protocole.htm>

¹³ Noize P, Sauer M, Bruneval P, Moreau M, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Fundam Clin Pharmacol. 2006 Dec;20(6):577-8.

¹⁴ Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J. 2009 Mar;33(3):684-8.

nombre de personnes malades chez les non-exposés) sont présentés bruts et ajustés sur l'âge, le sexe et le statut d'ALD cardiovasculaire en 2006.

L'utilisation du SNIIRAM par les agents habilités de la Cnamts a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil en novembre 2001 et d'un arrêté ministériel du 11 avril 2002 relatif à sa mise en œuvre. En octobre 2007, un second arrêté a permis l'utilisation de la variable décès avec la date exacte issue des données de statut vital de l'Insee et de la Caisse nationale de l'assurance vieillesse.

Table 1 : critères utilisés pour l'inclusion des personnes dans la cohorte de diabétiques et pour définir l'exposition au benfluorex

patients de la cohorte	au moins 3 dates de remboursement différentes en 2006 de médicaments antidiabétiques (classe ATC A10) âge compris entre 40 et 69 ans en 2006
exposés	au moins un remboursement de benfluorex en 2006 cip = 3175579 (mediator® 150 mg boîte de 30) cip = 3175591 (mediator® 150 mg boîte de 100)
non exposés	pas de remboursement de benfluorex en 2006, en 2007 et 2008

Table 2 : critères utilisés pour définir la maladie valvulaire cardiaque de régurgitation

hospitalisation pour insuffisance valvulaire	PMSI MCO avec un diagnostic principal ou relié = I340 Insuffisance (de la valvule mitrale) non rhumatismale I051 Insuffisance (de la valvule mitrale) rhumatismale I351 Insuffisance (de la valvule) aortique non rhumatismale I061 Insuffisance (de la valvule) aortique rhumatismale I361 Insuffisance (de la valvule) tricuspide non rhumatismale I071 Insuffisance (de la valvule) tricuspide rhumatismale
hospitalisation pour insuffisance mitrale	PMSI MCO avec un diagnostic principal ou relié = I340 Insuffisance (de la valvule mitrale) non rhumatismale I051 Insuffisance (de la valvule mitrale) rhumatismale
hospitalisation pour insuffisance aortique	PMSI MCO avec un diagnostic principal ou relié = I351 Insuffisance (de la valvule) aortique non rhumatismale I061 Insuffisance (de la valvule) aortique rhumatismale

	PMSI MCO avec un des 3 GHM suivants
Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extra corporelle pour insuffisance valvulaire	GHM 05C02Z Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie
	GHM 05C03V Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, sans CMA
	GHM 05C03W Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, avec CMA et un diagnostic principal ou relié parmi les six suivants
	I340 Insuffisance (de la valvule mitrale) non rhumatismale
	I051 Insuffisance (de la valvule mitrale) rhumatismale
	I351 Insuffisance (de la valvule) aortique non rhumatismale
	I061 Insuffisance (de la valvule) aortique rhumatismale
	I361 Insuffisance (de la valvule) tricuspide non rhumatismale
	I071 Insuffisance (de la valvule) tricuspide rhumatismale

Les traitements des données ont été réalisés avec le logiciel SAS version 9.01

3. Résultats

3.1. Description de la population de la population de la cohorte

L'étude portait sur 1 048 173 diabétiques de 40 à 69 ans dont 43 044 exposés au benfluorex en 2006.

Les personnes diabétiques traitées exposées au benfluorex étaient significativement plus jeunes que les non-exposés (57,3 ans vs 58,3 ans), plus souvent des femmes (56,4 % vs 42,0 %), et moins souvent en ALD 76,3% vs 81,1% (tableau 3).

Dans la cohorte des 1 048 173 diabétiques suivis l'exposition au benfluorex était maximale pour les femmes de 45 à 49 ans (6,5%) et minimale pour les hommes de 65 à 69 ans (2,6%) (tableau 4). En 2006 le taux d'ALD cardiovasculaire des personnes de la cohorte augmentait avec l'âge de 2,9% pour les, 40-44 ans à plus de 11% pour les 65-69 ans (tableau 5).

Table 3 : caractéristiques des diabétiques exposés et de non-exposés

	exposés	non-exposés	significativité
effectifs	43 044	1 005 129	
âge (moyenne)	57,3	58,3	***
âge (écart type)	7,2	7,3	
%femme	56,4	42,0	***
%homme	43,6	58,0	***
% ALD	76,3	81,1	***

* < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001.

Table 4 : Taux de diabétiques exposés au benfluorex en 2006 par classe d'âge et par sexe

classe d'âge	Hommes	femmes
40 à 44	3.3%	6.1%
45 à 49	3.6%	6.5%
50 à 54	3.5%	6.2%
55 à 59	3.3%	5.9%
60 à 64	3.0%	5.2%
65 à 69	2.6%	4.2%

Table 5 Taux de diabétiques de la cohorte en ALD en 2006 toutes causes confondues et en ALD cardiovasculaires (1, 3, 5, 13)*

classe d'âge	toutes ALD		ALD* 1, 3, 5, 13	
	Hommes	femmes	Hommes	femmes
40 à 44	81.1%	68.3%	2.9%	2.9%
45 à 49	80.0%	73.1%	5.1%	5.5%
50 à 54	79.8%	73.9%	7.2%	6.9%
55 à 59	80.2%	75.6%	9.0%	8.4%
60 à 64	81.6%	78.8%	10.3%	9.4%
65 à 69	82.7%	80.4%	11.6%	10.8%

*ALD 1 = Accident vasculaire cérébral invalidant, ALD 3 = Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques, ALD 5 = Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves, ALD 13 = Maladie coronaire

Les hospitalisations en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque par régurgitation augmentaient fortement avec l'âge de 4 pour 100 000 pour les 40-44 ans à plus de 40 pour 100 000 pour les 65-69 ans (tableau 6).

Table 6 Taux de diabétiques hospitalisés en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque par régurgitation (pour 100 000 patients diabétiques)

classe d'âge	Hommes	femmes
40 à 44	3.6	4.1
45 à 49	11.8	19.2
50 à 54	36.2	15.8
55 à 59	21.9	29.9
60 à 64	39.1	28.2
65 à 69	48.0	38.2

3.2. Relation entre l'exposition au benfluorex et hospitalisation pour valvulopathie par régurgitation

Le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque était de 81 pour 100 000 dans le groupe exposé au benfluorex en 2006 vs 28 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un risque relatif de 2,9 [2,0 ;4,1] et un RR_a de 3,1 [2,2 ;4,5]. Les risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour insuffisance mitrale et insuffisance aortique était respectivement de 3,0 [1,9 ;4,7] et de 4,1 [2,3 ;7,4]. Le risque de chirurgie en 2007 avec un remplacement valvulaire pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues était de 30 pour 100 000 dans groupe exposé au benfluorex vs 8 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un RR ajusté de 3,7 [2,1 ;6,8]. Parmi les 13 personnes diabétiques de 40 à 69 ans exposées au benfluorex et ayant subi un remplacement valvulaire en 2007 une était décédée en milieu d'année 2008. (tableau 7).

En 2008 les risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour des valvulopathies des exposés en 2006 comparés au non exposés étaient semblables à ceux de 2007. Ils étaient compris entre 2,4 et 4,5 : 3,0 [2,1 ;4,4] pour une hospitalisation pour insuffisance valvulaire, 2,4 [1,4 ;4,1] pour une hospitalisation pour insuffisance mitrale, 4,5 [2,6 ;7,6] pour une hospitalisation pour insuffisance aortique et 4,2 [2,2 ;8,1] pour un remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire. (tableau 8). Parmi les 11 personnes diabétiques exposées au benfluorex en 2006 et ayant subi un remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle en 2008 aucune n'était décédée à la date du 30 juin 2009.

Tableau 7 : risque d'hospitalisation en 2007 pour valvulopathie de régurgitation selon l'exposition ou non au benfluorex en 2006 dans une cohorte de diabétiques – données SNIIRAM assurance maladie

	RA pour 100 000 personnes non- exposées	RA pour 100 000 personnes exposées	RR brut (IC 95%)	RR ajusté ¹ (IC 95%)
hospitalisation pour insuffisance valvulaire	28	81	2,9 [2,0 ;4,1]	3,1 [2,2 ;4,5]
hospitalisation pour insuffisance mitrale	19	53	2,8 [1,8 ;4,3]	3,0 [1,9 ;4,7]
hospitalisation pour insuffisance aortique	8	30	3,7 [2,0 ;6,6]	4,1 [2,3 ;7,4]
remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire	8	30	3,6 [2,0 ;6,4]	3,7 [2,1 ;6,8]

¹ ajustement sur âge, sexe et ALD cardiovasculaire

Tableau 8 : risque d'hospitalisation en 2008 pour valvulopathie de régurgitation selon l'exposition ou non au benfluorex en 2006 dans une cohorte de diabétiques – données SNIIRAM assurance maladie

	RA pour 100 000 personnes non- exposées	RA pour 100 000 personnes exposées	RR brut (IC 95%)	RR ajusté ¹ (IC 95%)
hospitalisation pour insuffisance valvulaire	26	74	2,8 [2,0 ;4,1]	3,0 [2,1 ;4,4]
hospitalisation pour insuffisance mitrale	17	37	2,3 [1,3 ;3,8]	2,4 [1,4 ;4,1]
hospitalisation pour insuffisance aortique	9	37	4,1 [2,4 ;7,0]	4,5 [2,6 ;7,6]
remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire	7	26	3,8 [2,0 ;7,1]	4,2 [2,2 ;8,1]

¹ajustement sur âge, sexe et ALD cardiovasculaire

La relation dose-effet a été testée pour le risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire en 2007.

Table 9 : relation entre la dose de benfluorex délivrée en 2006 et le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire pour des personnes diabétiques de 40 à 69 ans.

dose cumulée de benfluorex* remboursée en 2006	effectif	Risque absolu d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire en 2007 pour 100 000 personnes	risque relatif
0 gr	1 005 129	28,0	1.0
13,5grs à 40,5 grs	17 516	51,4	1.9
41 grs à 175,5 grs	25 528	105,8	3.8
<i>41gr à 90 gr</i>	<i>8 790</i>	<i>102,49</i>	<i>3.7</i>
<i>91gr à 135 gr</i>	<i>8 081</i>	<i>111,4</i>	<i>4.0</i>
<i>136gr à 175,5 gr</i>	<i>8 657</i>	<i>92,4</i>	<i>3.3</i>

* un comprimé de benfluorex est dosé à 150 mg

Les premiers constats montrent que les personnes ayant eu des doses cumulées plus faibles en 2006 ont eu de moindres risques de développer une insuffisance valvulaire avec une hospitalisation. A partir de 41 grammes par an, soit environ 270 comprimés dosés à 150 mg en 2006, il n'apparaissait pas de dose effet.

4. Discussion

Ce travail conforte l'hypothèse de départ, à savoir l'existence d'un lien entre benfluorex et valvulopathie de régurgitation. Il existait une relation positive entre le fait d'avoir fait l'usage (ou plus exactement d'avoir été remboursé) de benfluorex en 2006 et le fait d'avoir été hospitalisé en 2007 et en 2008 pour une insuffisance valvulaire cardiaque (risque relatif ajusté RR_a 2007 = 3,1 ; RR_a 2008 = 3,0), une insuffisance mitrale (RR_a 2007 = 3,0 ; RR_a 2008 = 2,4), une insuffisance aortique (RR_a 2007 = 4,1 ; RR_a 2008 = 4,5), une chirurgie de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle pour insuffisance valvulaire (RR_a 2007 = 3,7 ; RR_a 2008 = 4,2).

Le choix d'un protocole d'étude observationnelle de type cohorte exposés-non exposés est réputé plus proche de l'approche expérimentale¹⁵ et permet de calculer un risque absolu et relatif. L'estimation d'un risque absolu est importante pour une décision de santé publique. De plus ce choix s'est imposé en raison de l'impossibilité de disposer d'un codage étiologique des valvulopathies de régurgitation dans le PMSI (valvulopathies dégénératives, rhumatismales, post endocardite infectieuse, congénitale, ischémique, secondaire à un dysfonctionnement ventriculaire gauche, post radique, tumorale..). Il n'existait par exemple que deux codes de la classification internationale des maladies (CIM-10) pour l'insuffisance mitrale et les experts interrogés s'accordent sur le caractère très imprécis de l'utilisation d'un code ou de l'autre. En testant l'hypothèse « valvulopathie de régurgitation tous types confondus », les biais de classement potentiels étaient plus limités, mais la puissance de l'étude en était affectée.

Un élément positif était d'utiliser pour le suivi de cohorte l'enregistrement passif des expositions par la télétransmission par les pharmaciens d'officine aux CPAM pour obtenir le remboursement du benfluorex, données qui enrichissent de façon exhaustive le SNIIRAM ; l'enregistrement des maladies était également passif par les médecins qui complètent dans les résumés de sortie standardisés (RSS puis RSA) les diagnostics principaux et reliés¹⁶ et les actes médicaux principaux, dit classant. Ces données sont enregistrées dans le PMSI MCO. Le chaînage de deux sources d'information totalement indépendantes permet d'éliminer en principe les biais de classement différentiels sur l'exposition comme sur la maladie.

¹⁵ Bouyer J, Hemon D, Cordier et al. Chapitre 8 in Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives. Les ed. INSERM, 1995.

¹⁶ Le diagnostic principal est le motif qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant au cours de l'hospitalisation dans l'unité médicale. Le diagnostic relié est renseigné lorsque le diagnostic principal est insuffisant. Il rend compte de la prise en charge du patient en termes médico-économiques. C'est une maladie chronique ou de longue durée, ou un état permanent, présent au moment du séjour en hôpital.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à minimiser les risques relatifs obtenus.

1. L'exposition évaluée de façon dichotomique est sensiblement surestimée. Une personne ayant eu un remboursement d'une seule boîte de benfluorex est présumée exposée, alors même, quelle n'a peut-être absorbé aucun comprimé. Les erreurs d'attribution de bénéficiaires sont en principe rares mais toujours possibles et contribuent également à sous estimer le risque. L'enquête « instauration des traitements médicaments hypolipémiants » menées en 2002 avait retrouvé parmi les nouveaux consommateurs ayant une seule délivrance ponctuelle jusqu'à 5% d'erreur de bénéficiaires¹⁷. Nous ne sommes pas dans cette situation car il ne s'agit pas d'une population débutant un traitement, mais des erreurs d'attribution de bénéficiaires entre conjoints notamment dans le cas présent sont toujours possibles.
2. Les non-exposés pourraient avoir été exposés en 2005 ou antérieurement.
3. Tous les patients diabétiques traités ne sont pas en théorie concernés par une éventuelle indication du benfluorex « *AMM limitée aux diabétiques avec surcharge pondérale* ». Un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 n'était retrouvé en 2007 que chez 20 % des diabétiques de type 2 et 80% était en surpoids ou obèse¹⁸. Encore faut-il rappeler qu'en 2006 le benfluorex bénéficiait également de l'indication « *adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies* ». En revanche l'inclusion de diabétiques de type 1 dans l'enquête, 5,6% d'après l'étude Entred¹⁹, dans le groupe non exposé contribue à diminuer le risque relatif calculé.
4. Le caractère non spécifique « des insuffisances valvulaires tous types confondus » avec notamment des insuffisances dégénératives ou rhumatismales (principales causes habituelles dans cette tranche d'âge de l'insuffisance mitrale) qui ne peuvent être causées par le benfluorex diminue fortement le risque relatif calculé.
5. Un suivi limité à deux années immédiatement après l'année où l'exposition est enregistrée pourrait également diminuer les risques relatifs.

¹⁷ Saba G, Weill A, Païta M, Ricordeau Ph, Bourrel R, Nouailher-Lagarde M, Dematons MN, Crochet B, Guilhot J, Fender P, Allemand H et le groupe Dyslipidémie. Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Rev Med Ass Maladie 2003;34,4:221-231. Rapport complet <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Cnamts/Etudes/2003/traitementshypolipemiants.pdf?1M4M8-44714-XK96X-D1KX6-81X49>

¹⁸ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis F, Lecomte P, Bourdel-Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwège E, pour le comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2009 ; 42-43,450-54 (sous presse-publication prévue le 10 novembre 2009).

¹⁹ Cf réf 18.

Dans ces conditions le fait d'observer des risques relatifs bruts et ajustés de près de trois renforce d'autant l'hypothèse d'un lien fort avec un risque relatif possiblement plus élevé.

Le jugement de causalité : plusieurs arguments peuvent militer en faveur d'une possible relation de cause à effet.

1. La connaissance d'un mécanisme d'action décrit antérieurement à cette étude pour les fenfluraminiques sérotoninergiques. Des études physiopathologiques ont expliqué les mécanismes en cause : activation des récepteurs sérotoninergiques présents à la surface des vaisseaux pulmonaires et des valves cardiaques par le métabolite toxique norfenfluramine.
2. Une relation dose effet qui semble se dessiner. Il faudrait pour démontrer formellement cette relation connaître la totalité de la consommation dans les années antérieures.
3. Les résultats d'une étude cas-témoins menée par des cliniciens²⁰ qui conclurait à une association entre benfluorex et valvulopathie spécifique seraient un argument supplémentaire en faveur de la relation entre le benfluorex et les valvulopathies.

Il convient toutefois d'indiquer que nos conclusions ne sont généralisables que dans la population de diabétiques de 40 à 69 ans. La limitation à une population homogène diabétique de 40-69 ans et l'ajustement sur l'âge, le sexe et les ALD cardiovasculaires ont permis de limiter le risque de facteurs de confusion. Toutefois, les personnes traitées par du benfluorex n'étaient en 2006 que dans 17% des cas des diabétiques traités par hypoglycémifiants oraux et/ou insuline. Des résultats non présentés dans ce rapport étaient également en faveur d'un risque relatif élevé et significatif de valvulopathies de régurgitation pour les non-diabétiques exposés comparés aux diabétiques non-exposés.

Les traditionnelles limites des enquêtes de cohorte « longue et coûteuses »²¹ ont pu être surmontées. Cette enquête a pu être menée en moins de quatre semaines par des personnes de l'assurance maladie expérimentées sur les analyses de données issues du SNIIRAM. Ceci conforte l'intérêt des bases de données médico-administratives chaînant SNIIRAM, PMSI, statut vital issu des données de l'Insee et de la Cnav et leur utilisation par des personnes en maîtrisant la complexité.

L'effet du benfluorex est modeste et mal évalué. Il est notable que dans les recommandations publiées par l'Afssaps et la Haute autorité de santé en novembre 2006 sur

²⁰ Commission nationale de pharmacovigilance : Compte rendu de la réunion du mardi 7 juillet 2009 http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/83e6e90a48d5beba0556099fa00be94d.pdf (consulté le 5/11/2009)

²¹ Bouyer J, Hemon D, Cordier et al. Chapitre 8 in Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives. Les ed. INSERM, 1995.

le traitement médicamenteux du diabète de type 2²² le benfluorex n'est jamais cité. Les effets indésirables observés dans cette étude sont peu fréquents mais potentiellement très sévères. Dans ce contexte la balance bénéfico-risque ne paraît pouvoir être analysée que défavorablement. Selon les données de la Cnamts il y avait en 2006 pour le seul régime général 340 000 personnes traitées par benfluorex, 320 000 en 2007 et 275 000 en 2008.

5. Conclusion :

1. L'usage du Benfluorex chez les diabétiques en 2006 était associé significativement dans les deux années qui suivaient à des valvulopathies de régurgitation mitrales et aortiques et à des chirurgies de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle pour des valvulopathies de régurgitation.
2. Transmission du dossier en urgence du rapport préliminaire le 27/10/2009 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à la Direction générale de la santé
3. Le SNIIRAM avec le chaînage PMSI et statut vital peut contribuer à montrer, en condition réelle d'utilisation pour des médicaments, des effets indésirables sévères mais restés longtemps mal évalués ou méconnus parfois depuis plusieurs dizaines d'années.

²² Afssaps et la Haute autorité de santé. Traitement diabète de type 2 - synthèse des recommandations (13 pages) ; Traitement diabète type 2 -recommandations (45 pages) ; Traitement diabète type 2 - argumentaire (158 pages).

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459270/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2 (consulté le 9/11/2009)