ANOREXIGÈNES : GÉRER LE RISQUE DE VALVULOPATHIE ET D'ENDOCARDITE (SUITE)

Résumé

- **L'Agence française du médicament n'exclut pas l'existence de cas français de valvulopathies cardiaques liées à la prise d'anorexigènes.**
- **Aux États-Unis d'Amérique, un cas d'endocardite à streptocoque a été observé chez un malade atteint d'une valvulopathie liée à la prise d'anorexigènes.**
- **Une valvulopathie doit être recherchée chez les patients ayant été traités par anorexigène, en particulier s'il est prévu un geste qui justifierait une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas de valvulopathie.**

Le 15 septembre 1997, l'Agence française du médicament a suspendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la *dexfenfluramine* (Isoméride°) et de la *fenfluramine* (Pondéral°, Pondéral° longue action).

Cette suspensioin faisait suite à des atteintes graves des valves cardiaques observées aux États-Unis d'Amérique chez des patients traités par *dexfenfluramine* seule, ou le plus souvent par l'association de deux anorexigènes, *phentermine* (qui n'est plus commercialisée en France depuis 10 ans) (**a**) + *fenfluramine* ou *phentermine* + *dexfenfluramine* (**b**)(1). Il s'agissait le plus souvent d'insuffisances valvulaires gauches (insuffisance mitrale et/ou aortique).

Quatre mois plus tard, à la mi-janvier 1998, l'Agence a fait le point sur la situation en France et a émis des recommandations quant à la surveillance des patients exposés à l'un ou l'autre de ces anorexigènes (l'association de plusieurs anorexigènes ne devrait pas être retrouvée car elle était contre-indiquée dans les résumés des caractéristiques (RCP) des spécialités concernées) (2).

Peu de cas en France, semble-t-il

L'Agence française du médicament a indiqué que « *seuls quelques cas d'insuffisances valvulaires gauches, le plus souvent modérées* » ont été rapportés, « *toujours associées à une autre pathologie (hypertension artérielle pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et sclérodermie)* » (2).

Le texte diffusé par l'Agence ne fournit aucune précision. Interrogée par nos soins, l'Agence a indiqué oralement avoir recensé au total une quarantaine de cas.

Le texte de l'Agence du médicament souligne qu'« *en France, à ce jour, aucun cas d'atteinte valvulaire isolée n'a été rapporté* » (2). Mais cela ne permet pas d'être pleinement rassuré. Si l'insuffisance mitrale est bien une complication classique de l'infarctus du myocarde (3), les atteintes valvulaires ne font pas partie des atteintes cardiaques habituelles de la sclérodermie (4) et les accidents vasculaires cérébraux ne sont pas une cause de valvulopathie (mais éventuellement une complication) (3).

Surtout, l'hypertension artérielle pulmonaire est une des conséquences possibles d'une insuffisance mitrale (3). Ainsi, dans la première série américaine publiée de valvulopathies liées à la prise d'anorexigènes, 33 % des malades présentaient une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la valvulopathie (5).

En fait, il n'est pas exclu que des cas de valvulopathies liées aux anorexigènes aient été observés en France, mais n'aient pas été reconnus comme tels ; confondus avec des atteintes rhumatismales par exemple.

En Belgique, entre fin 1994 et juillet 1997, 8 cas de valvulopathies liées à la prise de *fenfluramine* ou *dexfenfluramine* seules ont été rapportés, et 22 liées à des associations de l'une ou l'autre à un autre anorexigène (6).

L'Agence française du médicament a annoncé qu'une étude visant à « *vérifier l'existence d'atteinte valvulaire chez les patients ayant été exposés à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine et s'il y a lieu d'en déterminer l'importance* » allait être mise en place (2). La méthodologie de cette étude n'est pas connue.

Dépister les valvulopathies chez les patients exposés et prévenir le risque d'endocardite

L'Agence française du médicament estime que le seul fait d'avoir été exposé à la *fenfluramine* ou à la *dexfenfluramine* ne justifie pas une consultation médicale (2).

Mais elle recommande que tout patient ayant été exposé à la *fenfluramine* ou à la *dexfenfluramine* et consultant un médecin (pour une autre raison) fasse « *l'objet d'un interrogatoire et d'un examen clinique à la recherche de symptômes cardiovasculaires ou respiratoires et de signes évocateurs d'une valvulopathie. Leur constatation rendrait alors nécessaire la réalisation d'une échocardiographie pour affirmer la présence, la nature et l'importance d'une éventuelle valvulopathie* » (2).

La découverte d'une telle valvulopathie doit bien entendu être notifiée à un Centre régional de pharmacovigilance.

Le patient atteint doit être informé des risques d'endocardite infectieuse et bénéficier de l'antibioprophylaxie recommandée, notamment lors de la plupart des soins dentaires, de certaines interventions otorhinolaryngologiques, de certaines endoscopies digestives hautes ou basses, de manœuvres instrumentales dans les voies urinaires, et de gestes portant sur un tissu cutané infecté (7). Aux États-Unis d'Amérique, un cas d'endocardite à streptocoque a été observé chez un malade atteint d'une valvulopathie liée à la prise d'anorexigène (8).

a- *La phentermine est cependant commercialisée dans des pays voisins, tels le Royaume-Uni (réf. 11) et la Belgique où la dispensation, au vu d'une ordonnance française, ne semble pas exceptionnelle (réf. 12).*
b- *La fenfluramine et la dexfenfluramine ont été retirées des marchés belge et suisse. La phentermine est commercialisée en Belgique (Ionamin° 15 ou autres) et en Suisse (Ionamine° ou autres).*

Téléchargé sur prescrire.org le 24/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

La position de l'Agence française est en retrait par rapport aux recommandations des autorités sanitaires américaines (8,9). Ces dernières recommandent que tous les patients ayant été exposés à la *fenfluramine* ou à la *dexfenfluramine* consultent un médecin.

Elles précisent que même les patients asymptomatiques doivent bénéficier d'une échocardiographie s'ils ont à subir un geste qui justifierait une antibioprophylaxie en cas de valvulopathie (8,9).

Selon les autorités américaines, cette dernière recommandation est justifiée par le fait qu'un souffle cardiaque dû à une valvulopathie peut être inaudible, en particulier chez les obèses (8,9).

Cela est conforté par les résultats troublants de l'étude d'une petite série de patients suivis dans un centre hospitalier américain et exposés à l'association *fenfluramine + phentermine* : parmi 28 patients asymptomatiques, l'échocardiographie systématique a mis en évidence 11 porteurs de valvulopathies gauches significatives (et 4 porteurs de valvulopathies jugées minimes) (10).

Le rythme optimal de surveillance échographique des patients atteints reste inconnu (8).

©LRP

Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales et des Currents Contents mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, ainsi que sur la consultation d'ouvrages de référence (Martindale - The Extra Pharmacopoeia, Meyler's Side Effects of Drugs, etc.). Nous avons par ailleurs interrogé sur CD-Rom les bases de données Medline (1993-janvier 1998), Embase Drugs and Pharmacology (1993-décembre 1997), Reactions (1983-décembre 1997) et Cochrane (1998, issue 1), et interrogé par minitel, pour la dernière fois le 12 février 1998, la base de données Pascal.

1- "Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (178) : 750-751.
2- Agence du médicament "Avis aux profesionnels de santé" 12 janvier 1998 : 4 pages.
3- Braunwald E "Mitral regurgitation". In : Fauci AS et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 14th ed. Mc Graw Hill, New York 1997 : 1315-1316.
4- Gilliland BC "Systemic sclerosis (scleroderma)". In : Fauci AS et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 14th ed. Mc Graw Hill, New York 1997 : 1888-1896.
5- Connolly HM et coll. "Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; **337** (9) : 581-588. Résumé en réf.1.
6- Kurz X et Van Ermen A "Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; **337** (24) : 1772-1773.
7- "Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Recommandations du jury de la Conférence de consensus du 27 mars 1992" *BEH* 1992 ; (29) : 137-139.
8- "Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine : US Department of health and human services. Interim public health recommendations, November 1997" *MMWR* 1997 ; **46** (45) : 1061-1066.
9- Food and Drug Administration "Questions and answers concerning the department of health and human services (DHHS) - Interim recommendations for patients who have taken either fenfluramine or dexfenfluramine" texte consulté le 14 novembre 1997 sur le site Internet de la FDA (http://www.fda.gov/cder/news/fenqa111 397.htm) : 6 pages.
10- Rasmussen S et coll. "Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine" *N Engl J Med* 1997 ; **337** (24) : 1773.
11- "Appetite suppressants". In : *British National Formulary* (34), The Pharmaceutical Press, London 1997 : 185-186.
12- "Anorexigènes. La passoire belge" *Le Moniteur des pharmacies* n° 2235 daté du 15 novembre 1997 : 13.

HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE MAJEURE SOUS TAMOXIFÈNE

Résumé

- **Plusieurs observations montrent que le tamoxifène expose à un risque d'aggravation majeure d'une hypertriglycéridémie, et donc à un risque de pancréatite.**
- **Il est prudent de surveiller la triglycéridémie des femmes sous tamoxifène qui présentaient une hypertriglycéridémie modérée avant ce traitement.**

Le *tamoxifène* (Nolvadex° ou autres (*)) est un antiestrogène, principalement utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein (1). Il est en général crédité d'un effet plutôt favorable sur les lipides sanguins des femmes ménopausées (1).

Plusieurs publications montrent cependant que, chez certaines patientes traitées pour cancer du sein, le *tamoxifène* est susceptible d'entraîner une hypertriglycéridémie majeure.

Des cas démonstratifs

Au Canada, après 6 mois de traitement par 20 mg/jour de *tamoxifène*, une malade âgée de 61 ans a vu sa triglycéridémie passer de 3,50 g/l à 27,9 g/l (la cholestérolémie passant de 3,04 g/l à 4,92 g/l) (2).

Aucune autre cause d'aggravation de l'hypertriglycéridémie n'a été identifiée. L'arrêt du *tamoxifène* et l'administration d'un hypolipémiant de la famille des fibrates ont normalisé la cholestérolémie et la triglycéridémie.

Au Japon, une malade âgée de 36 ans, porteuse d'une hypertriglycéridémie jugée "légère" (sans précision) a reçu 20 mg/jour de *tamoxifène* en complément d'une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer du sein métastasé (3). Quatre mois plus tard, la triglycéridémie a atteint 36,7 g/l, une pancréatite est survenue, suivie d'une insuffisance hépatique fatale.

D'autres cas similaires ont été observés au Royaume-Uni et aux États-Unis d'Amérique (4,5,6). Il s'agissait toujours de femmes porteuses d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie modérées, puis traitées par 20 à 40 mg/jour de *tamoxifène* pour cancer du sein. Des douleurs abdominales ou des augmentations de l'amylasémie ont été parfois signalées (4,5).

Dans un cas, la triglycéridémie a atteint 60,9 g/l (au lieu de 3,62 g/l avant *tamoxifène*)(4), et dans un autre cas, l'hypertriglycéridémie ne s'est franchement aggravée (44,2 g/l) qu'après 4 ans sous *tamoxifène* (5).

Dans tous les cas où le traitement a associé l'arrêt du *tamoxifène* et l'utilisation d'un hypolipémiant de la famille des fibrates, la triglycéridémie a été normalisée. Dans deux cas où un hypolipémiant de la famille des fibrates a été utilisé mais le *tamoxifène* poursuivi, l'hypertriglycéridémie est devenue inférieure à 5 g/l (6).

►►

* Belgique et Suisse : Nolvadex° ou autres.

Téléchargé sur prescrire.org le 24/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement