

Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses

Anorectic drugs and cardiovascular diseases: *Les Liaisons dangereuses*

P. Yerly · J.-L. Vachiéry

Reçu le 2 juillet 2011 ; accepté le 2 juillet 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les anorexigènes sont essentiellement des dérivés chimiques proches des amphétamines dont le mécanisme d'action est lié à une augmentation cérébrale de noradrénaline et/ou de sérotonine. Le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de lésions valvulaires cardiaques, bien documentés sur plusieurs études, ont conduit à l'arrêt il y a plusieurs années, des premières molécules (aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine). Le benfluorex, introduit dans les années 1970 n'a été retiré que progressivement du marché des pays européens et très récemment en France. Si le lien entre benfluorex et HTAP ne semble pas certain, en revanche le développement de valvulopathie est bien démontré. La physiopathologie de l'HTAP et des maladies valvulaires induites par la prise d'anorexigènes n'est pas complètement élucidée. Cependant, plusieurs mécanismes ont été évoqués, dont la perte de régulation de la voie de la sérotonine ou le rôle de canaux potassium-dépendants, qui représentent les pistes les plus sérieuses. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Anorexigène · Aminorex · Fenfluramine · Benfluorex · Maladie valvulaire · Hypertension pulmonaire

Abstract In the past decades, obesity has been identified as an important driver of morbidity and mortality in the western countries. As a result, pharmacological approaches have been developed to fight obesity, including amphetamine-like drugs acting through a central appetite-suppressant effect. These compounds knew a significant marketing and sales success as early as the years 1960. Very soon after market access, caution has been raised on a potential risk for the cardio-

vascular system with the use of aminorex, leading to a first outbreak of "primary pulmonary hypertension" (PPH) in the European countries where it was available. A decade later, convincing epidemiological evidence accumulated supporting that both fenfluramine and dexfenfluramine were definite risk factors for the development of PPH, now called pulmonary arterial hypertension (PAH). In addition, these drugs appeared to be responsible for severe mitral and aortic regurgitations similar to carcinoid syndrome leading to surgery or death. Similar to aminorex, the cases of anorectic-drug induced complications abated after market withdrawal. Despite these serious warnings, the story repeated itself recently when a chemically similar compound called benfluorex, licensed to treat resistant diabetes and dyslipidemia, has been suspected to be responsible for almost identical cardiovascular complications. This is explained in a large part by the effect of norfenfluramine, the active metabolite of benfluorex, through its high affinity for the serotonin receptor 5-HT_{2B} responsible for the fenfluramine-induced valvular heart diseases. Curiously, benfluorex has only been withdrawn from the French market after more than 20 years of access and six years after the first publication of suspected cases. A good decision? Very likely. The purpose of this article is to review the epidemiological and physiopathological evidence linking fenfluramine-derived drugs to cardiovascular complications, and to discuss the currently available data on benfluorex. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Anorexigen · Aminorex · Fenfluramine · Benfluorex · Valvular heart disease · Pulmonary hypertension

Introduction

Depuis la fin du ^{xx}e siècle, l'obésité a quitté le terrain de la mode et de l'esthétique pour devenir un enjeu majeur de santé publique. De nombreux traitements (médicamenteux ou non) ont vu le jour au fur et à mesure que s'accumulait l'évidence d'un lien étroit entre obésité et risque de maladies

P. Yerly · J.-L. Vachiéry (✉)
Service de Cardiologie,
Cliniques Universitaires de Bruxelles-Hôpital Erasme,
808 Route de Lennik B-1070 Bruxelles, Belgique
e-mail : jvachier@ulb.ac.be

P. Yerly
Service de cardiologie, département de médecine interne,
centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

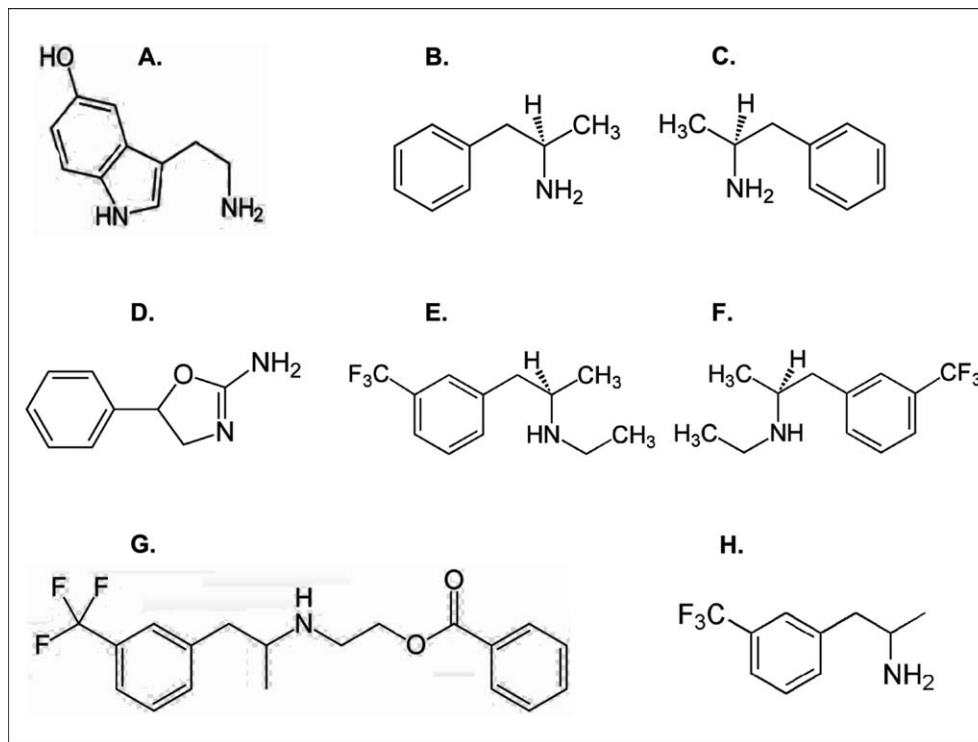


Fig. 1 Structures chimiques des dérivés d'amphétamine comparées à celle de la sérotonine

A. Sérotonine, B. Lévo-Amphétamine, C. Dex-Amphétamine, D. Aminorex, E. Lévo-Fenfluramine, F. Dex-fenfluramine, G. Benfluorex, H. Norfenfluramine

chroniques potentiellement létales, comprenant la plupart des maladies cardiovasculaires [1]. Pendant de nombreuses années, les experts de l'obésité et l'industrie pharmaceutique se sont concentrés sur le développement de molécules permettant de freiner l'appétit. Dans la majorité des cas, ces « coupe-faim » sont des dérivés chimiques structurellement proches des amphétamines (Fig. 1), dont l'effet anorexigène est induit par une augmentation de concentration de noradrénaline et/ou de sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) dans le système nerveux central (SNC). Il est intéressant de noter que la plupart de ces agents entraînent des pertes de poids modestes, de l'ordre de 5 à 15 % selon qu'ils sont utilisés seuls ou en association [2].

Dès les années 1960, plusieurs de ces agents ont défrayé la chronique médicale : l'aminorex, la fenfluramine et la dexfenfluramine ont ainsi été successivement impliqués dans le développement d'une forme grave d'hypertension pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Tableau 1) [3,4] et de valvulopathies très similaires à celles provoquées par le syndrome carcinoïde [3,5]. Le grand public a été alerté par la gravité de ces complications, et les autorités sanitaires ont procédé à leur retrait du marché.

Un autre agent structurellement proche des précédents, le benfluorex, a été approuvé dans plusieurs pays d'Europe comme hypolipémiant et hypoglycémiant depuis 1976, avant d'être utilisé comme traitement adjuvant du diabète

et/ou dans les syndromes métaboliques. Le benfluorex est métabolisé en norfenfluramine, une molécule présentant une haute affinité pour le récepteur de la 5-HT, le 5-HT_{2B}, lui-même impliqué dans la genèse des pathologies valvulaires induites par la fenfluramine [6–8]. Il a fallu attendre près de 30 ans, et la publication d'un premier cas de valvulopathie [9], pour que l'accès au benfluorex soit suspendu en Espagne et en Italie. Très curieusement, ce n'est que six ans après cette publication et dans un contexte médiatique agité que les autorités sanitaires françaises ont décidé le retrait du benfluorex du marché du médicament.

À raison ? Très probablement. Le but de cet article est d'éclairer le lecteur sur le risque cardiovasculaire induit par le benfluorex, à travers les éléments épidémiologiques et physiopathologiques qui relient les dérivés de la fenfluramine à l'HTAP et aux valvulopathies.

Pathologies cardiovasculaires et coupe-faim : données épidémiologiques

Au fil des cinquante dernières années, le rôle des anorexigènes dans le développement de complications cardiovasculaires graves a été établi de manière formelle, tout d'abord par des séries de cas, puis par des études épidémiologiques à la méthodologie robuste en comparant les sujets atteints à

Tableau 1 Classification des hypertensiones pulmonaires (d'après [4])	
Groupe	Causes
1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Idiopathique Héréditaire (mutation BMPR2, ALK-1 ou inconnue) Induite par des substances ou toxiques Associée Connectivites Infection par le VIH Hypertension portale Cardiopathies congénitales avec shunt Schistosomiase Anémie hémolytique chronique Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
1. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou	hémangiomatose capillaire pulmonaire
2. Hypertension pulmonaire due aux affections cardiaques gauches	Dysfonction systolique Dysfonction diastolique Valvulopathies
3. Hypertension pulmonaire due aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxémie	Bronchopneumopathie chronique obstructive Pneumopathies interstitielles Autres affections pulmonaires avec composante mixte (restriction et obstruction) Syndrome d'apnée du sommeil Hypoventilation alvéolaire Exposition chronique aux hautes altitudes Anomalies de développement
4. Hypertension pulmonaire postembolique chronique	
5. Hypertension pulmonaire d'étiologie indéterminée et/ou sur mécanismes multifactoriels	<i>Affections hématologiques</i> : syndromes myéloprolifératifs <i>Affections systémiques</i> : sarcoïdose, maladie de Langerhans, histiocytose X, lymphangioliéomyomatose, neurofibromatose, vascularites <i>Affections métaboliques</i> : maladie de stockage du glycogène, maladie de Gaucher, dysthyroïdies Autres causes : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique (dialyse)

des cas-témoins tant pour l'HTAP (Tableau 2) que pour les valvulopathies (Tableau 3).

HTAP

L'HTAP est un syndrome clinique de dyspnée et de fatigue, provoqué par une obstruction progressive des petites artères pulmonaires en l'absence de cause cardiaque ou respiratoire identifiable, évoluant rapidement vers l'insuffisance cardiaque droite et le décès [10]. L'HTAP est une forme rare de maladie vasculaire pulmonaire (Tableau 1) dont l'incidence et la prévalence minimale sont de 2,4 cas/million par année et 15 cas/million respectivement [11]. L'HTAP se présente sous forme idiopathique dans près de la moitié des cas, ou en association avec une affection sous-jacente ou un facteur de risque [4,10,11]. Parmi ces facteurs de risque, on retrouve l'exposition à certaines sub-

stances ou toxiques, dont font clairement partie les dérivés de la fenfluramine [4,10,11].

L'association entre anorexigènes et HTAP a été établie au cours de trois périodes, chacune identifiable par le produit incriminé : l'aminorex au début des années 1970, la fenfluramine au début des années 1980. Le premier est une molécule de la classe des amphétamines dont les effets anorexigènes ont été attribués à la libération de dopamine au niveau du SNC [3]. Durant les sept ans qui ont suivi la mise en vente de cette substance sur les marchés suisse, autrichien et allemand en 1965, l'incidence de nouveaux cas d'HTAP (alors appelée hypertension pulmonaire primitive) a été multipliée par un facteur 10 dans ces pays [12]. Le risque de développer la maladie suite à la prise d'aminorex était estimé à 2 % et dépendait notamment de la durée d'exposition au principe actif, la majorité des cas d'HTAP étant survenu chez des sujets ayant pris le traitement durant plus

Tableau 2 Principales associations entre utilisation de coupe-faim et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)					
Auteurs (année)	Type d'agent	Type d'étude, méthodologie	Nombre	Association	Justification de l'association
Douglas et al. (1981)	Fenfluramine	Description de cas	2	Possible	Régression à l'arrêt du traitement Analogie avec l'aminorex
Brenot et al. (1993)	Fenfluramine	Rétrospective monocentrique d'un collectif d'HTAP	73	Probable	Prévalence très élevée dans le collectif (20 %) Relation temporelle entre exposition et début des symptômes Amélioration hémodynamique possible après arrêt du traitement
Abbenhaim (1996)	Fenfluramine	Prospective, multicentrique, étude cas-témoin, internationale (Europe)	95 cas 355 témoins	Démontrée	Risque ajusté : 6,3 (IC 95 % : 3,0–13,2), augmentant avec la durée d'exposition
Rich et al. (2000)	Fenfluramine	Rétrospective, multicentrique, étude cas-témoin, nationale (États-Unis)	205 cas 374 témoins	Très probable	Risque relatif : 7,5 (IC 95 % : 1,7–32,4), dépendant de la durée d'exposition
Souza et al. (2008)	Fenfluramine	Rétrospective, monocentrique, HTAP associée à fenfluramine	109	Possible	Diminution d'incidence après retrait du marché Hémodynamique, capacité d'effort, terrain génétique et survie très similaires à l'HTAP idiopathique

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Selon la méthodologie décrite dans les études, nous avons considéré l'association comme possible (observation sur un ou plusieurs cas sans comparaison), probable (association évaluée par la comparaison avec un groupe témoin mais sur des données rétrospectives et monocentriques) ou démontrées (association évaluée prospectivement contre un collectif témoin présélectionné dans une étude multicentrique).

de trois mois [13]. La période de latence entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes culminait à six mois [12]. Curieusement, les tentatives de reproduire une HTAP en exposant des rats à l'aminorex ont échoué [14]. Cela, conjointement à la relativement faible incidence d'HTAP compte tenu des centaines de milliers de sujets exposés à l'aminorex, suggérait déjà une prédisposition génétique à développer la maladie [3]. Chez les patients décédés durant cette première « épidémie » d'HTAP, les lésions histologiques étaient parfaitement semblables à celles que l'on peut voir dans les cas d'HTAP dite idiopathique [15]. Ces mêmes lésions ont aussi été décrites dans les cas d'HTAP sous association de fenfluramine-phentermine (fen-phen) : lésions plexiformes au niveau des artères distales et des capillaires pulmonaires, ainsi que lésions d'hypertrophie médiale et de fibrose intima au niveau des artères musculaires, dont les parois peuvent encore montrer des

signes de nécrose fibrinoïde [16]. L'aminorex a été définitivement retiré du marché en 1972.

En 1981, l'histoire se poursuit avec la description de deux cas d'HTAP partiellement ou totalement réversibles à l'arrêt du traitement chez deux patientes écossaises prenant de la fenfluramine [17]. La fenfluramine est un dérivé amphétaminique, dont la structure est proche de celle de l'aminorex, approuvée en 1973 par la FDA pour le traitement de l'obésité [5]. D'un point de vue chimique, il s'agit d'un mélange racémique dont seul le composé dextrogyre, la dexfenfluramine, est considéré comme anorexigène (Fig. 1), le composé lévogyre étant quant à lui responsable d'effets secondaires comme la dépression. La dexfenfluramine a donc remplacé la fenfluramine en 1996, et a été vendue sous le nom de Redux[®] aux États-Unis et d'Isoméride[®] en Europe. Elle tire son effet anorexigène de l'augmentation de l'activité sérotoninergique qu'elle induit au niveau du SNC.

Tableau 3 Principales associations entre utilisation de coupe-faim et valvulopathies					
Auteurs (année)	Type d'agent	Type d'étude, méthodologie	Nombre	Association	Justification de l'association
Connolly et al. (1997)	Fenfluramine-phentermine	Description de cas	27	Possible	Association possible en raison de la similitude échocardiographique et histologique des lésions observées
Jick et al. (1998)	Fenfluramine Dexfenflu	Rétrospective, registre de prescription et sous-étude cas-témoïn, nationale (Angleterre)	9 765	Très probable	Incidence cumulée de nouveaux diagnostics de valvulopathie à 5 ans : 7,5-35/10 000 patients-années selon la durée d'exposition contre 0 sans exposition
Jollis et al. (2000)	Fenfluramine-phentermine	Rétrospective, étude cas-témoïn, multicentrique nationale	1 163 cas 672 témoins	Très probable	Incidence d'IA de 9 % si exposition contre 4 % sans exposition Pas de différence significative dans l'incidence d'IM
Ribeira et al. (2003)	Benfluorex	Description de cas	1	Possible	Risque associé à la durée d'exposition Similitude avec les lésions décrites sous fenfluramine
Frachon et al. (2010)	Benfluorex	Rétrospective, étude cas-témoïn, monocentrique, sur la base de codes diagnostiques hospitaliers	27 cas 54 témoins	Probable	Relation temporelle avec l'exposition chez un sujet sans lésions décelables, 2 ans auparavant Incidence élevée de l'usage de benfluorex des cas par rapport aux témoins (70,4 vs 5,6 %)
Tribouilloy et al. (2010)	Benfluorex	Identique à la précédente	22 cas 22 témoins	Probable	Risque non ajusté : 40,4 (IC 95 % : 9,7-168,3) Incidence élevée de l'usage de benfluorex des cas par rapport aux témoins (36 vs 4,5 %, $p = 0,039$) IA chez 45,5 % des cas contre 9,1 % des témoins ($p = 0,021$)
Weill et al. (2010)	Benfluorex	Rétrospective, étude cas-témoïn (diabétiques exposés ou non), registre de remboursement de médicaments et base de données de diagnostics hospitaliers et d'interventions	43 044 cas 1 005 129 témoins	Très probable	Risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire après consommation de benfluorex : 2,9 (IC 95 % : 2,2-3,7) Risque relatif d'hospitalisation pour IM/IA : 2,6 (IC 95 % : 1,9-3,7)/4,4 (IC 95 % : 3,0-6,6) RR d'hospitalisation pour remplacement valvulaire : 3,9 (IC 95 % : 2,6-6,1)

IA : insuffisance aortique, IM : insuffisance mitrale ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Selon la méthodologie décrite dans les études, nous avons considéré l'association comme possible (observation sur un ou plusieurs cas, sans comparaison), probable (association évaluée par la comparaison avec un groupe témoin mais sur des données rétrospectives et monocentriques) ou démontrée (association évaluée prospectivement contre un collectif témoin présélectionné dans une étude multicentrique).

D'un point de vue pharmacologique, la dexfenfluramine provoque une libération de 5-HT à partir des stocks cellulaires situés au niveau des vésicules présynaptiques des neurones sérotoninergiques et des plaquettes. Elle augmente encore son effet par un mécanisme d'inhibition du recaptage de 5-HT vers le neurone présynaptique [3].

Il a fallu attendre 1993 pour qu'une étude rétrospective monocentrique décrive un lien épidémiologique entre l'utilisation de fenfluramine et l'HTAP [18]. Dans le collectif de celui qui deviendra centre de référence national en France, 20 % des 73 cas incidents d'HTAP diagnostiqués entre 1988 et 1993 avaient été exposés à la fenfluramine. Le rapport de cause à effet était d'autant plus suspecté que dans deux tiers des cas, les premiers symptômes de dyspnée étaient survenus rapidement après le début de l'exposition au médicament, et qu'une amélioration hémodynamique avait été observée dans 20 % des cas après l'arrêt de la fenfluramine [18]. Cette observation a servi de base à l'International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS), menée dans 220 centres de quatre pays d'Europe durant deux ans [19]. Cette étude à la méthodologie robuste a comparé 95 cas d'HTAP dite primitive à 355 témoins suivis dans une même pratique médicale. Comparés à ces derniers, les sujets prenant de la fenfluramine présentaient un risque global multiplié par 6,3 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 3,0–13,2) de développer une HTAP, après ajustement pour de multiples facteurs confondants. Lorsque le coupe-faim était consommé durant plus de trois mois, le risque passait de 1,8 à 23,1, soit une augmentation du risque d'un facteur supérieur 10 ! La prise de dérivés de la fenfluramine a ainsi été considérée comme un facteur de risque établi de développer une HTAP [4,10], ce qui, s'il fallait encore en douter, a été confirmé par une étude menée quelques années plus tard aux États-Unis [20]. Enfin, des données plus récentes provenant de la cohorte de patients suivis en France révélaient que la durée médiane de l'exposition à la fenfluramine était de six mois, avec une latence médiane de 4,5 ans entre le début de l'exposition et le diagnostic d'HTAP [21]. Le retrait du marché de la dexfenfluramine et de la fenfluramine en 1997 conduisait presque immédiatement à une forte diminution du diagnostic d'HTAP liée aux dérivés de fenfluramine [21].

Valvulopathies

L'HTAP est une complication gravissime de la prise de dérivés de la fenfluramine et les données le démontrant étaient déjà disponibles au milieu des années 1990. Curieusement, il a fallu attendre la démonstration du risque associée aux valvulopathies [22] pour voir un retrait du marché par leurs fabricants en 1997 [5]. La première série publiée incluait 24 patientes ayant développé une pathologie valvulaire gauche ou droite très proche de celles que l'on rencontre dans le syndrome carcinoïde après avoir consommé

de la fen-phen durant 5 à 19 mois [22], observation rapidement confirmée par plusieurs auteurs [5]. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a par la suite expressément défini ce qu'il convenait de considérer comme une valvulopathie induite par les anorexigènes : il s'agissait d'une régurgitation aortique de grade supérieur ou égal à 2/4 ou d'une régurgitation mitrale supérieure ou égale à 3/4, observée chez un sujet indemne de pathologie valvulaire ayant consommé des anorexigènes [5]. Cette définition éliminait ainsi les régurgitations valvulaires aortiques triviales et les régurgitations mitrales modérées, dont la prévalence était élevée dans la population des plus de 50 ans [23].

Un an plus tard, une étude de population issue d'un registre britannique (*UK GP database*) et complétée par une analyse cas-témoins retrouvait 9 765 sujets qui avaient reçu une prescription de fenfluramine ou de dexfenfluramine [24]. L'incidence cumulée de régurgitation valvulaire à cinq ans était de 7,1 pour 10 000 patients-années si les anorexigènes étaient prescrits moins de trois mois, et de 35 pour 10 000 patients-années s'ils étaient prescrits plus de quatre mois. Cette incidence tombait à 0 dans le groupe témoin sans prescription d'anorexigènes, ainsi que dans le groupe témoin sous phentermine seule. En se basant sur une méthodologie robuste proche de celle de l'étude IPPHS [19], ces données confirmaient le lien de cause à effet entre la fenfluramine et une atteinte valvulaire *carcinoid-like*.

Comme pour l'HTAP, le risque d'atteinte valvulaire augmente avec la durée de l'exposition. Dans une étude rétrospective cas-témoin multicentrique portant sur 1 137 sujets exposés à la fen-phen, le risque de développer une régurgitation aortique supérieure ou égale à 2/4 était multiplié par 1,5 pour une exposition de 90–180 jours, 2,4 pour une exposition de 181–360 jours, 4,6 pour une exposition de 361–720 jours et 6,2 pour une exposition supérieure à 720 jours, *p* inférieur à 0,001 [25]. Autre point commun avec l'HTAP, l'arrêt du traitement permettait de stabiliser la maladie, avec une régression de la sévérité des régurgitations visibles dans presque 50 % des cas et une progression chez seulement 4 % des sujets exposés [26]. Enfin, il existait une relation directe entre la durée d'exposition, la dose consommée et l'incidence des valvulopathies [27].

Sur le plan échocardiographique, l'image typique d'une valvulopathie induite par les coupe-faim est celle d'un épaississement des feuillets et des appareils sous-valvulaires (Fig. 2). Au niveau de la valve mitrale, les cordages dirigés vers le feuillet postérieur sont souvent fusionnés et raccourcis. Le feuillet antérieur est épaissi avec une mobilité préservée. Cette combinaison provoque une mal-coaptation et confère un mécanisme plutôt restrictif à la régurgitation, sans effet de sténose. Sur la valve aortique, on note un épaississement et une rétraction des cuspidés, dont la motilité peut être faiblement ou franchement réduite [22]. L'examen

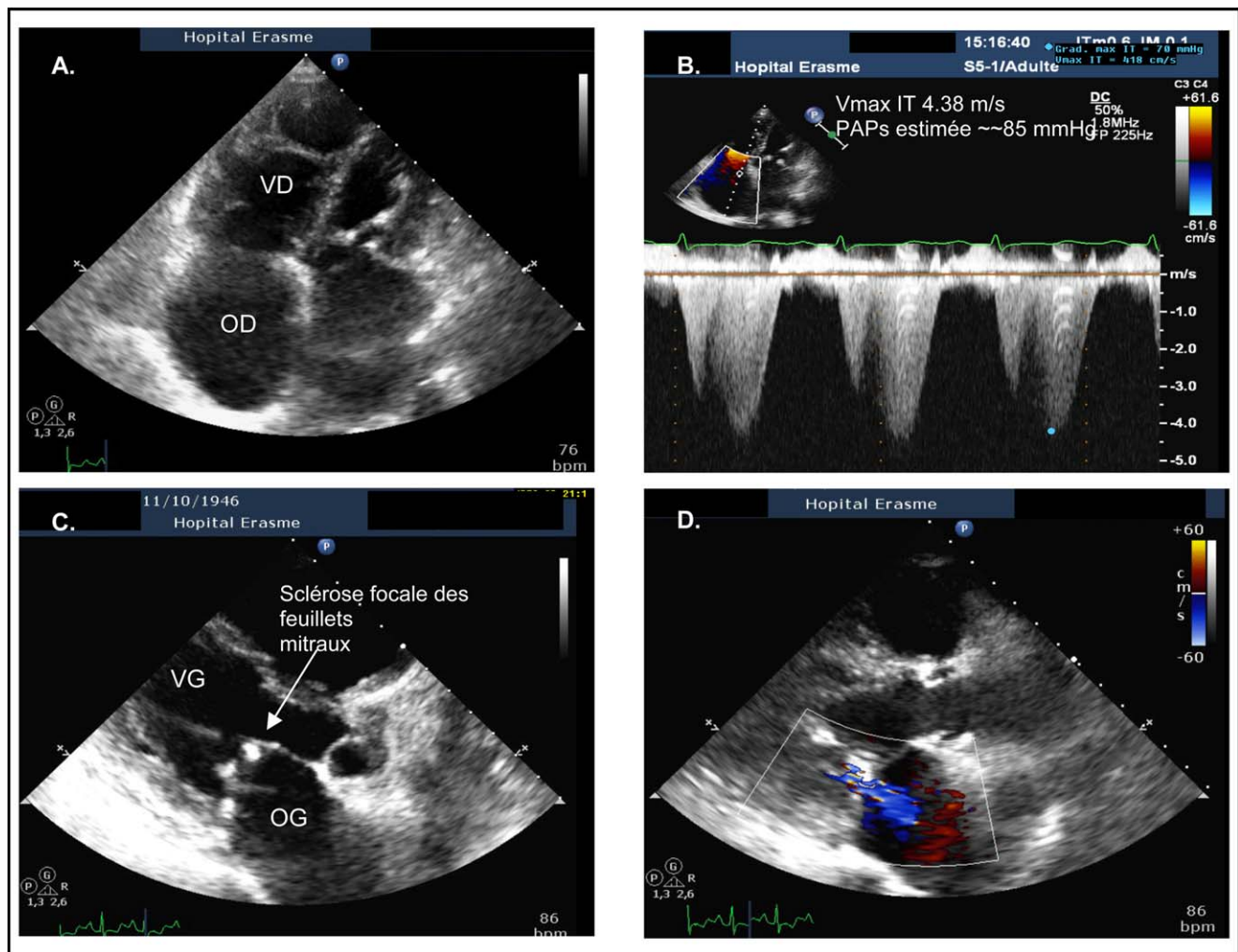


Fig. 2 Images échocardiographiques suspectes de complications cardiovasculaires sur prise d'un anorexigène.

Il s'agit d'une patiente de 65 ans ayant consommé de la fenfluramine et de la dexfenfluramine durant plus de dix ans. A. Dilatation sévère de l'oreillette droite (OD) et du ventricule droit (VD) consécutifs à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). B. Doppler continu à travers le jet de régurgitation tricuspидienne (IT) montrant une vitesse maximale (V_{max}) en faveur d'une HTAP sévère avec une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) estimée à 85 mmHg. C. Sclérose focale sévère et limitation de l'amplitude de mouvement des feuillets mitraux. D. Doppler couleur d'une fuite mitrale peu importante

macroscopique montre des valves blanches, brillantes, avec des plaques d'épaississement fibreux, sans fusion des commissures. Au microscope, on trouve une prolifération de myofibroblastes enchâssés dans une épaisse matrice de collagène non vascularisée [5].

Pathologies cardiovasculaires et coupe-faim : mécanismes cellulaires et moléculaires

La pathophysiologie de l'HTAP et des maladies valvulaires induites par la prise d'anorexigènes n'est pas complètement élucidée. Cependant, plusieurs mécanismes ont été évoqués, dont une perte de la régulation de la voie de la sérotonine ou

l'influence des canaux potassium-dépendants représentent les pistes les plus sérieuses. Elles permettent de mieux comprendre le lien de cause à effet entre coupe-faim, HTAP et valvulopathies, mais aussi pourquoi ces deux complications peuvent aller de pair dès lors que leur développement emprunte des chemins similaires.

Mécanismes d'action de la sérotonine

La 5-HT est un neuromédiateur qui participe au contrôle de multiples fonctions dans l'organisme. Dans le SNC, l'implication des neurones sérotoninergiques dans la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et de la libido a été largement documentée. Chez le sujet sain, 95 % de la production

de 5-HT provient des cellules entérochromaffines de l'intestin, où elle contribue à la physiologie de la digestion [28]. Une fois libérée dans le sang, elle est recaptée par les plaquettes grâce à un transporteur transmembranaire spécifique pour la 5-HT, le 5-HTT, et sert éventuellement de vasoconstricteur local lors d'un processus d'hémostase (activation du récepteur 5-HT_{2A} des vaisseaux systémiques). La 5-HT non absorbée par les thrombocytes traverse le foie où elle est partiellement éliminée, mais c'est finalement dans les poumons qu'elle sera quasi totalement retirée de la circulation [3]. Celle-ci est opérée par les cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (CMLAP) par l'intermédiaire d'un processus de recaptage impliquant le même transporteur 5-HTT que celui utilisé par les plaquettes et les neurones présynaptiques du système sérotoninergique [29].

Effets de la sérotonine sur la circulation pulmonaire

Au niveau des artères pulmonaires, la 5-HT induit principalement deux effets biologiques. Elle provoque une vasoconstriction si elle se lie aux récepteurs 5-HT_{1B} présents à la surface des CMLAP, et une prolifération des CMLAP après son transfert vers le milieu intracellulaire par le 5-HTT [30]. Une fois à l'intérieur de la cellule, la 5-HT agit par la voie des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) qui elles-mêmes activent le processus de division cellulaire. Le niveau d'expression du 5-HTT apparaît beaucoup plus élevé dans le poumon que dans le cerveau humain, et il est principalement exprimé par les CMLAP [31].

L'importance de la voie de la 5-HT dans la genèse d'une hypertension pulmonaire est bien documentée dans un modèle de rongeur soumis à une hypoxie chronique. Comme les cellules entérochromaffines de l'intestin, les cellules endothéliales des artères pulmonaires (CEAP) expriment la tryptophane-hydroxylase-1 (TPH1), une enzyme-clef dans la biosynthèse de 5-HT [32]. L'effet hypertensif de cette production locale de 5-HT implique le transporteur 5-HTT et les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2B}. En effet, l'hypertension et le remodelage sont moins sévères chez les souris génétiquement déficientes en 5-HTT que chez les souris sauvages [32,33]. Inversement, la surexpression du gène du 5-HTT augmente les pressions ventriculaires droites et le remodelage vasculaire pulmonaire [34]. De même, la délétion des gènes codant pour les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2B} ou leur blocage pharmacologique réduit considérablement l'hypertension induite par l'hypoxie [35].

La voie de la 5-HT est également impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP chez l'homme, notamment par son action promitogène [30]. Les CMLAP des patients souffrant d'HTAP sont anormales en ce qu'elles expriment plus de 5-HTT que les CMLAP de sujets témoins [30] et absorbent plus de 5-HT par le biais d'un mécanisme qui peut être bloqué par la fluoxétine, un inhibiteur sélectif du 5-HTT

[30,36]. Enfin, les CEAP des sujets HTAP synthétisent environ trois fois plus de 5-HT que les CEAP témoins [32], et cette production compte pour environ 60 % de l'effet proliférateur induit par les CEAP sur les CMLAP *in vitro*. Cette augmentation de synthèse de 5-HT par les CEAP est probablement influencée par l'angiopoïétine-1, un facteur de croissance vasculaire produit par les CMLAP [30,37].

Physiopathologie de l'HTAP provoquée par les coupe-faim

Plusieurs hypothèses pourraient relier les anorexigènes et le développement de l'HTAP chez l'homme.

Une de celles-ci impliquerait une augmentation du taux plasmatique de 5-HT. En effet, fenfluramine et aminorex inhibent le transporteur 5-HTT présent sur les plaquettes, les CEAP et les CMLAP [38], ce qui induirait une vasoconstriction puis un remodelage des artères pulmonaires [38]. Cette hypothèse est cependant controversée, dès lors que la combinaison chronique fen-phen diminue la concentration plasmatique de 5-HT plutôt qu'elle ne l'augmente [39] et que les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de 5-HT pourraient avoir un effet protecteur sur les vaisseaux pulmonaires [40].

À l'inverse, il est possible que l'aminorex et la fenfluramine provoquent une libération de 5-HT à partir des CEAP, ce qui conduirait à une contraction et à une prolifération des CMLAP [38]. Ces deux coupe-faim stimulent la libération de 5-HT à partir des neurones sérotoninergiques [41], ce qui est également le cas de la dexfenfluramine sur les cellules entérochromaffines [42]. Par ailleurs, la fenfluramine et l'aminorex sont elles-mêmes substrats du 5-HTT qui les transporte à l'intérieur du milieu intracellulaire [41]. Cette translocation pourrait produire un effet promitogène similaire, voire supérieur à celui de la 5-HT. Cette hypothèse est soutenue par la démonstration d'un effet prolifératif direct de la dexfenfluramine sur des fibroblastes en culture, avec une voie d'activation intracellulaire similaire à celle de la 5-HT [43].

Enfin, les coupe-faim pourraient encore induire une HTAP par un mécanisme dépendant des canaux potassium (K^+) des CMLAP [44]. En effet, la fenfluramine, la dexfenfluramine et l'aminorex inhibent les courants transmembranaires de K^+ des CMLAP et dépolarisent ces cellules, provoquant l'ouverture des canaux Ca^{++} L-type voltage-dépendants et consécutivement une augmentation de la concentration intracellulaire du Ca^{++} [44]. Or, la combinaison de l'augmentation intracellulaire des ions K^+ et Ca^{++} dans les CMLAP est connue pour inhiber la voie de signalisation de l'apoptose et pour stimuler celle de la prolifération [30,44].

Quel que soit le mécanisme évoqué (voie de la 5-HT ou des canaux potassium), il ne fait guère de doute que l'HTAP

associée aux coupe-faim partage avec la forme idiopathique de nombreuses caractéristiques phénotypiques, mais aussi génotypiques [21,32,45]. L'hémodynamique, y compris le taux de réponse aux vasodilatateurs, le retentissement fonctionnel de même que la survie et les indicateurs pronostiques en sont très similaires [21]. Le taux de mutation du gène *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type II*), impliqué dans le développement de certaines formes héréditaires d'HTAP, est de 22,5 % dans la forme associée à la prise de fenfluramine et de l'ordre de 25 % dans une population historique d'HTAP idiopathique [21,45]. Cet aspect souligne le concept de *multiple-hit* où de multiples éléments déclencheurs doivent être à l'œuvre pour entraîner une HTAP, la fenfluramine provoquant une maladie sur un terrain déjà génétiquement prédisposé [45,46].

Physiopathogénie des valvulopathies induite par les coupe-faim

La voie de la 5-HT a également été impliquée dans la compréhension des valvulopathies induites par les coupe-faim. Dans ce cas, la cellule incriminée pour expliquer le développement de la fibrose valvulaire induite par la fenfluramine est le myofibroblaste du tissu conjonctif, sur lequel la 5-HT exerce un effet promitogène direct par l'intermédiaire de la stimulation du récepteur 5-HT_{2B} [5]. La stimulation de ce récepteur entraîne en plus la sécrétion de TGF- β qui potentialise cet effet promitogène et entraîne le dépôt de glycosaminoglycanes (GAG) dans l'interstice par un effet autocrine [47]. Cette glycoprotéine est retrouvée en quantité abondante dans les lésions des patients avec une valvulopathie induite par la fenfluramine.

Comme mentionné plus haut, les concentrations plasmatiques de 5-HT sont plutôt abaissées chez les sujets traités par fenfluramine. Les lésions valvulaires ne peuvent donc pas être imputées à un effet direct de la 5-HT. En revanche, la norfenfluramine (Fig. 1), un métabolite de la fenfluramine, possède une haute affinité pour le récepteur 5-HT_{2B}, au même titre que d'autres médicaments comme la méthylergonovine, également connue pour induire des valvulopathies [6,38,48,49]. L'hypothèse actuelle est donc celle d'une activation directe du récepteur 5-HT_{2B} par la norfenfluramine, avec pour conséquence un effet promitogène sur le myofibroblaste et un effet de production de GAG par l'intermédiaire d'une sécrétion de *transforming growth factor beta* (TGF- β) [49]. Toutefois, le blocage du 5-HTT par la fenfluramine pourrait également jouer un rôle, comme le suggère le développement de fibrose valvulaire chez la souris déficiente en 5-HTT [50]. Le développement de valvulopathies induites par les anorexigènes pourrait donc être la manifestation finale d'interactions complexes entre la 5-HT, la norfenfluramine, le récepteur 5-HT_{2B} et le 5-HTT.

Et le benfluorex ?

Comme l'aminorex et la fenfluramine, le benfluorex est une molécule structurellement proche des amphétamines (Fig. 1). Contrairement à ses cousins, il n'a pas été commercialisé pour son effet anorexigène, mais plutôt pour son effet hypoglycémiant, comme adjuvant au régime alimentaire chez les diabétiques [51]. Comme la fenfluramine, le benfluorex est métabolisé en norfenfluramine, qui est soupçonné de jouer un rôle central dans la genèse des valvulopathies [6,48].

Benfluorex et valvulopathies

Le premier cas de valvulopathie attribuable au benfluorex a été décrit il y a moins de dix ans [9]. Il s'agissait d'un patient de 50 ans ayant usé de benfluorex pendant plus d'un an et présentant une triple régurgitation aortique, mitrale et tricuspide sévère, dont l'état cardiovasculaire était normal deux ans auparavant. Les pièces opératoires montraient des lésions *carcinoid-like* typiques, identiques à celles décrites avec la fenfluramine [9]. Une relation de cause à effet était donc suspectée, et cette publication mettait fin à la carrière du benfluorex en Espagne et en Italie. Un second cas d'insuffisance mitrale sévère chez une femme de 48 ans prenant du benfluorex depuis huit ans était décrit en 2006. La recherche des causes classiques d'insuffisance mitrale restait négative et la pièce anatomique prélevée lors de la chirurgie de remplacement valvulaire montrait à nouveau des lésions *carcinoid-like* typiques [8].

La publication de ces cas et d'une série de cinq cas d'HTAP et d'un cas de valvulopathie [52] amenaient la réalisation d'une étude cas-témoin monocentrique rétrospective sur la base de rapports de sortie d'hospitalisation mentionnant un code diagnostique d'insuffisance mitrale [53]. Entre le 1^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2009, 682 sujets avaient quitté les services de cardiologie et de chirurgie cardiaque du CHU de Brest avec un diagnostic de régurgitation mitrale, rhumatismale ou non. Vingt-sept de ces régurgitations n'avaient pas de cause identifiable sur la base des documents médicaux à disposition et avaient constitué le groupe des cas qui ont été appariés pour l'âge, le sexe, la date et le service d'hospitalisation avec 54 sujets témoins issus du collectif de régurgitation mitrale dont la cause était connue. Le groupe des cas comptait 89 % de femmes, avec un indice de masse corporelle et une prévalence de diabète statistiquement plus élevée que dans le groupe témoin. La moyenne d'âge était de plus de 60 ans dans les deux groupes. L'utilisation de benfluorex a été retrouvée chez 70,4 % des cas et 5,6 % des témoins, correspondant à un *odds ratio* significatif à 40,4 (IC 95 % : 9,7–168,3 %). Cette étude ne constituait pas encore une preuve au sens épidémiologique du terme. En effet, ce travail restait

monocentrique et n'avait pas pris en compte les atteintes possibles sur la valve aortique et les valves du cœur droit, telles qu'observées avec la prise d'anorexigènes [6,22–27]. De plus, le diagnostic d'insuffisance mitrale n'était pas basé sur des critères cliniques ou échocardiographiques et on ignorait s'il s'agissait de fuites triviales, par ailleurs fréquentes dans une population d'individus normaux de plus de 50 ans [23], ou s'il s'agissait de régurgitations hémodynamiquement significatives, et possiblement symptomatiques. De plus, on ignorait si les valves des cas inexplicables présentaient des éléments échocardiographiques ou pathologiques en faveur d'un diagnostic de valvulopathie induite par la fenfluramine. Finalement, la durée de l'exposition, dont l'importance a été démontrée pour les valvulopathies et l'HTAP avec la fenfluramine n'avait pas pu être clairement établie dans cette étude.

Une autre pièce a cependant été apportée au dossier de suspicion d'une relation entre benfluorex et valvulopathies sous la forme d'une étude cas-témoin rétrospective similaire sur une population de patients expressément référés dans un centre tertiaire pour l'évaluation d'une insuffisance mitrale organique entre 2003 et 2008 [54]. Les 22 cas étaient définis par la présence d'une régurgitation mitrale sur un mécanisme restrictif dont l'origine était peu claire (10/22 de grade $\geq 3/4$), et les 156 témoins étaient des sujets avec une régurgitation mitrale sur rupture de cordage, dont 22 ont été matchés pour le sexe, l'âge, le poids, la taille et la présence de diabète. Trente-six pour cent des cas avaient été exposés au benfluorex contre 4,5 % chez les témoins appariés ($p = 0,039$). La durée moyenne d'exposition des cas était de 63 mois pour une dose cumulée moyenne de 850 g. Le temps de latence entre le début de l'exposition et le diagnostic était de 56 mois. La présence d'une régurgitation aortique associée (2, 3 ou 4/4) était de 45,5 % chez les cas et de 9,1 % chez les témoins ($p = 0,021$), ce qui renforçait l'hypothèse d'une implication du benfluorex dans leur pathogénie. De plus, les spécimens obtenus des quatre cas ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire mitral avaient un aspect macroscopique *carcinoid-like* typique.

Ces deux études renforçaient clairement l'idée d'un lien de cause à effet entre la consommation de benfluorex et le développement d'insuffisances mitrales restrictives.

Finalement, le risque de développer une insuffisance valvulaire du cœur gauche après usage de benfluorex a été examiné en croisant deux bases de données nationales issues de l'administration du système de santé français [55]. La méthodologie était robuste, puisqu'il s'agissait à nouveau d'une étude cas-témoin rétrospective menée sur une cohorte de 1 048 173 sujets diabétiques âgés de 40 à 69 ans en 2006 et répartis sur tout le territoire. Une première base de données avait permis d'identifier 43 044 patients ayant bénéficié d'un remboursement d'au moins une prescription de benfluorex en 2006 qui constituait le groupe des cas. En croisant

ces éléments avec une deuxième base de données contenant les codes diagnostiques de sortie d'hospitalisation, il a alors été montré que l'exposition au benfluorex augmentait de 2,9 fois (IC 95 % : 2,2–3,7) le risque d'hospitalisation pour une insuffisance valvulaire du cœur gauche et de 3,9 fois (IC 95 % : 2,6–6,1) le risque de chirurgie valvulaire [55]. C'est sur la base de ces éléments convaincants que les autorités sanitaires françaises ont finalement décidé de retirer le benfluorex du marché en novembre 2009.

Benfluorex et HTAP

Quelques cas d'HTAP avec un lien possible avec l'utilisation de benfluorex ont été récemment décrits [52]. Il s'agit de cinq femmes âgées de 50 à 57 ans exposées au benfluorex durant une période de trois mois à dix ans, bien avant le début des symptômes d'HTAP. Comme le soulignent les auteurs, cette durée d'exposition semble bien supérieure à celle décrite précédemment avec la fenfluramine [21]. Toutefois, la relation benfluorex–HTAP reste suspecte, avec un temps de latence prolongé qu'il est possible d'imputer à une plus faible quantité de norfenfluramine produite par le benfluorex que par la fenfluramine [52]. En l'absence de témoins appariés, cette série de cas ne permet pas de confirmer le lien de cause à effet qui pourrait exister entre l'exposition au benfluorex et la survenue de ces maladies vasculaires pulmonaires, même si ce lien reste hautement suspect.

Conclusion

Les dérivés de l'amphétamine que sont l'aminorex, la fenfluramine et la dexfenfluramine sont directement impliqués comme facteur de risque définitif dans l'HTAP. De plus, ces deux derniers agents sont responsables d'atteintes valvulaires mitrales et aortiques. L'analyse critique de la littérature permet d'identifier des mécanismes cellulaires renforçant ce lien, en particulier par une anomalie de la régulation de la voie de la 5-HT.

La relation entre l'usage de benfluorex et la survenue de ces mêmes complications n'est sans doute pas aussi solidement établie sur le plan épidémiologique. Elle n'en reste pas moins très hautement probable, particulièrement pour les complications valvulaires. Cette conclusion se base sur l'existence d'études cliniques dont les résultats convergent, sur la similitude des complications cardiovasculaires observées avec celles induites par la fenfluramine, une molécule à la formule chimique et à l'activité biologique très proches du benfluorex, et sur des données de laboratoire démontrant la production de métabolites identiques pour les deux molécules, dont une est particulièrement suspectée d'être impliquée dans la genèse des régurgitations valvulaires.

À l'avenir, si d'autres médicaments de cette même classe étaient développés, ils devraient être au préalable évalués de manière très scrupuleuse pour s'assurer de leur absence d'effet sur le système cardiovasculaire en général et sur la circulation pulmonaire et les valves cardiaques en particulier. Il s'agit là de la plus élémentaire précaution pour espérer que ce nouvel épisode de la saga des liaisons dangereuses entre dérivés de l'amphétamine, HTAP et valvulopathies en soit bien le dernier...

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH (2007) Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 298:2028–37
- Ioannides-Demos L, Piccenna L, McNeil J (2011) Pharmacotherapies for obesity: past, current and future therapies. *J Obesity* 2001:179674
- Fishman A (1999) Aminorex to fen-phen, an epidemic foretold. *Circulation* 99:156–61
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54:S43–S54
- Bhattacharyya S, Schappira A, Mikhailidis D, Davar J (2009) Drug induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 374:577–85
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al (2000) Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 102:2836–41
- David M, Bechtel P (1998) Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) comité technique de pharmacovigilance. Afssaps, Paris, 30 avril 1998
- Noize P, Sauer M, Bruneval P, et al (2006) Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundam Clin Pharmacol* 20:577–8
- Ribeira J, Munoz R, Ferrando N, et al (2003) Valvular heart disease associated with benfluorex. *Rev Esp Cardiol* 56:215–6
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30:2493–537
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023–30
- Greiser E (1973) Epidemiologische untersuchungen zum zusammenhang zwischen appetitzueglere innahme und primaer vasculaler pulmonaler hypertonie. *Internist* 14:437–42
- Follath F, Burkart F, Schweizer W (1971) Drug-induced pulmonary hypertension? *BMJ* 1:265–6
- Mielke H, Seiler KU, Stumpf U, Wasserman O (1972) Influence of aminorex (menocil) on pulmonary pressure and on the content of biogenic amines in the lungs of rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 274(Suppl):R79
- Widgren S, Kapanci Y (1970) Menocilbedingte pulmonale Hypertonie: Vorläufige morphologische Ergebnisse über 8 pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle. *Z Kreislaufforsch* 59:924–30
- Mark EJ, Patalas E, Chang H, et al (1997) Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and Pehentermine. *N Engl J Med* 337:602–6
- Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, et al (1981) Pulmonary hypertension and fenfluramine. *BMJ* 283:881–3
- Brenot F, Hervé P, Petitpretz P, et al (1993) Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 70:537–41
- Abbenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 335:609–16
- Rich S, Rubin L, Walker AM, et al (2000) Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 117:870–4
- Souza R, Humbert M, Szymf B, et al (2008) Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 31:343–8
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al (1997) Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337:581–88
- Singh JP, Evans JC, Levy D, et al (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897–902
- Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, et al (1998) A population based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 339:719–24
- Jollis JG, Landolfo CK, Kisslo J, et al (2000) Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation* 101:2071–77
- Mast ST, Jollis JG, Ryan T, et al (2001) The progression of fenfluramine-associated valvular heart disease assessed by echocardiography. *Ann Intern Med* 134:261–66
- Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, et al (1998) The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 339:713–18
- Gershon MD (1999) Review article: roles played by 5-HT in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 13(suppl 2):15–30
- Lesch K, Gross U, Strauss K, et al (1994) Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Trans* 95:157–62
- Morell N, Adnot S, Archer S, et al (2009) Cellular and molecular basis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S20–S31
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore K, et al (1993) Antidepressant and cocaine sensitive human serotonin transporter: molecular cloning expression and chromosomal localisation. *Proc Nat Acad Sci USA* 90:2542–46
- Eddahibi S, Guignabert C, Barlier-Mur A, et al (2006) Crosstalk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension. Critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation* 113:1857–64
- Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al (2000) Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest* 105:1555–62
- MacLean M, Deuchar G, Hicks M, et al (2004) Over-expression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary haemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 109:2150–5
- Keegan A, Morecroft I, Smillie D, et al (2001) Contribution of the 5-HT1B receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT 1B-receptor knockout

- mice and the 5-HT 1B/1D-receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 89:1231–9
36. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al (2001) Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 108:1141–50
 37. Dewachter L, Adnot S, Fadel E, et al (2006) Angiotensin/Tie2 pathway influences smooth muscle hyperplasia in idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1025–33
 38. Eddahibi S, Adnot S (2002) Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin hypothesis: lessons for the future in pathogenesis. *Commentary. Respir Res* 3:9–12
 39. Rothman RB, Redmon B, Raatz SK, et al (2000) Chronic treatment with phentermine combined with fenfluramine lowers plasma serotonin. *Am J Cardiol* 85:913–6
 40. Kawut S, Horn E, Berekashvili K, et al (2006) Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 19:370–4
 41. Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM, Baumann MH (1999) Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation* 100:869–75
 42. Rezaie-Majd S, Murar J, Nelson D, et al (2004) Increased release of serotonin from rat ileum due to dexfenfluramine. *Am J Physiol* 287:R1209–R13
 43. Dempsie Y, Morecroft I, Welsh D, et al (2008) Converging evidence in support of the serotonin hypothesis of dexfenfluramine-induced hypertension with novel transgenic mice. *Circulation* 117:2928–37
 44. Weir E, Reeve H, Huang J, et al (1996) Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 94:2216–20
 45. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al (2002) BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J* 20:518–23
 46. Yuan J, Rubin L (2005) Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. The need for multiple hits. *Circulation* 111:534–8
 47. Jian B, Xu J, Connolly J, et al (2002) Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor-beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 161:2111–21
 48. Fitzgerald L, Burn T, Brown B, et al (2000) Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 57:75–81
 49. Roth BL (2007) Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 356:6–9
 50. Mekontso-Dessap A, Brouri F, Pascal O, et al (2006) Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. *Circulation* 113:81–9
 51. Affsaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Questions/réponses du 26 novembre 2009. www.affsaps.fr
 52. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al (2009) Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 33:684–8
 53. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, et al (2010) Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *Plos One* 5: e10128
 54. Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P, et al (2010) Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. *Eur J Echocardiogr* 11:614–21
 55. Weill A, Païta M, Tuppin P, et al (2010) Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19:1256–62