

Commentaires sur l'article de P. Yerly et J.-L. Vachiéry : Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses

Comments on the article by P. Yerly and J.-L. Vachiéry:
Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses
(Appetite-suppressant drugs and cardiovascular diseases: a dangerous combination)

C. Hill · I. Frachon

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

À l'éditeur,

Nous avons lu avec attention l'article de Yerly et Vachiéry [1]. Il est intéressant, mais contient un certain nombre d'inexactitudes et d'erreurs d'interprétation. Dans le contexte judiciaire du benfluorex, il est important que les faits publiés soient exacts et que la terminologie correcte soit utilisée.

Une enquête cas-témoin compare des cas à des témoins

Les auteurs parlent « des études épidémiologiques à la méthodologie robuste, comparant les sujets atteints à des cas-témoins ». Cela n'est pas la façon usuelle de décrire une enquête cas-témoin, en effet dans ce type d'enquête, en pharmacovigilance, on compare l'exposition au médicament de patients atteints de la maladie, qui sont les cas, à celle de témoins sans maladie. Les cas sont, naturellement, définis d'une manière qui ne fait pas intervenir leur exposition aux facteurs de risque étudiés.

Une enquête cas-témoin est toujours rétrospective

Les auteurs décrivent, dans le Tableau 2, l'enquête IPPHS d'Abenhaim et al. [2], comme une enquête cas-témoin prospective, or une enquête cas-témoin est rétrospective par essence puisqu'on compare l'exposition passée de cas et de

témoins. Cette enquête a comparé les expositions antérieures à la fenfluramine chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et chez des témoins. Certes, les cas et les témoins ont été recrutés de façon prospective, d'où la confusion. De toute façon, la nature prospective ou rétrospective d'une étude est peu importante. Ce qui compte c'est, d'une part, la nature de l'enquête (série de cas, comparaison de cas et de témoins ou enquête de cohorte) et, d'autre part, la qualité des informations.

Idéalement cas et témoins sont issus de la même population

Un point important est le processus de sélection des témoins dans une enquête cas-témoin : ainsi, une enquête cas-témoin est plus fiable si les témoins sont choisis dans la cohorte dans laquelle on a identifié les cas, méthode utilisée dans l'enquête anglaise sur les valvulopathies [3]. Il n'est donc pas exact de dire que cette enquête a « une méthodologie robuste proche de celle de l'étude IPPHS », l'enquête de Jick et al. ayant une méthodologie plus robuste.

Une enquête exposés–non-exposés n'est pas une enquête cas-témoin

On ne peut pas décrire une enquête cas-témoin en disant qu'elle porte « sur 1 137 sujets exposés à la fen-phen » [4]. Après vérification, cette enquête n'est pas une enquête cas-témoin : elle ne compare pas l'exposition à la fen-phen de patients ayant une atteinte valvulaire à cette exposition chez des témoins. C'est une enquête de cohorte (dite exposés–non-exposés) qui compare les risques d'atteinte valvulaire dans une population exposée à la fen-phen et dans une population non exposée.

C. Hill (✉)
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
e-mail : catherine.hill@igr.fr

I. Frachon
CHU de Brest, Brest, France

La définition des cas est importante

L'enquête cas-témoin de Brest [5] a comparé l'exposition au benfluorex de 27 cas de valvulopathie « sans cause identifiable sur la base des dossiers médicaux à disposition » et de 54 témoins ayant une valvulopathie avec une cause retrouvée dans le dossier. C'est une erreur de reprocher à cette étude de n'avoir « 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 ». Il est vrai qu'on aurait pu faire une autre étude cas-témoin en restreignant les cas aux valvulopathies multiples. Mais on aurait alors étudié moins de cas, donc diminué la puissance de l'étude. On aurait aussi diminué sa portée, en réduisant la démonstration de l'association entre benfluorex et maladie aux valvulopathies multiples, ignorant les atteintes d'une seule valve.

La possibilité que cette enquête ait inclus une proportion importante de valvulopathies « triviales », c'est-à-dire sans manifestation clinique, est faible. En effet, le recensement des dossiers médicaux de valvulopathies reposait sur les codages diagnostiques effectués par des cardiologues cliniciens, peu enclins à prendre en compte et à coder des valvulopathies non pertinentes cliniquement. La gravité de ces valvulopathies est confirmée par le fait que la moitié des patients de chaque groupe a dû avoir une chirurgie valvulaire.

Le but d'une enquête cas-témoin est de montrer que les cas ont été plus souvent exposés au médicament que les témoins. Il s'agissait donc ici de démontrer l'existence du lien entre benfluorex et valvulopathie. Se demander si les cas présentent « des caractéristiques échographiques ou pathologiques en faveur d'un diagnostic de valvulopathie induite par la fenfluramine » est une erreur de logique. En effet, étudier au cas par cas si la maladie présente les caractéristiques de la maladie dues au médicament suppose résoudre la question du lien entre exposition et maladie.

Bases du retrait du Mediator®

L'article de Yérly et Vachiéry oublie de mentionner l'essai Regulate, qui n'est pas publié mais dont les résultats sont en ligne sur le site de l'Afssaps, et résumés dans la revue écrite par Hill [5]. C'est sur la base des deux enquêtes

cas-témoin de Brest et d'Amiens et de l'essai Regulate que le retrait a été décidé.

Une enquête de cohorte n'est pas une enquête cas-témoin

L'enquête qui a croisé deux bases de données nationales [6] n'est pas une enquête cas-témoin. C'est, comme l'indique son titre, une étude de cohorte qui étudie les 1,048 million de diabétiques de la base nationale de l'assurance maladie en 2006. Elle compare les hospitalisations pour valvulopathie chez les 43 000 diabétiques qui ont pris du benfluorex en 2006 aux hospitalisations des 1,005 million autres diabétiques. Les résultats ont été connus après la décision de retrait, mais avant son annonce et la signature officielle du retrait en France.

Conclusion

Le lien entre Isoméride® et hypertension artérielle primitive a été établi par l'enquête IPPHS, alors que la relation entre benfluorex et valvulopathie a été établie sur la base d'enquêtes cas-témoin, d'un essai et d'une étude de cohorte. Il n'est pas raisonnable d'écrire qu'elle n'est pas aussi solidement établie sur le plan épidémiologique. Au contraire, on a rarement autant de données d'aussi bonne qualité, accumulées aussi rapidement.

Références

1. Yerly P, Vachiéry JL (2011) Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses. *Réanimation* 20:424–35
2. Abenhaim 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
3. 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
4. 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* 101:2071–7
5. Hill C (2011) Number of deaths attributable to benfluorex. *Presse Med* 40:462–9
6. 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

Réponse à la lettre de C. Hill et I. Frachon : Commentaires sur l'article paru dans *Réanimation* — « Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses »

A reply to the letter from C. Hill and I. Frachon: Comments on the article that appeared in *Réanimation* — “Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses” (Appetite-suppressant drugs and cardiovascular diseases: a dangerous combination)

À l'éditeur,

Nous avons lu avec attention les commentaires de Hill et Frachon à notre article de revue paru dans *Réanimation*, qui apportent une clarification méthodologique des termes employés dans notre manuscrit. Ces commentaires sémantiques sont importants à nos yeux parce qu'ils apportent une définition plus exhaustive des méthodes employées que ne permettait notre article.

Nous souhaitons apporter les précisions suivantes.

Sur la démarche qui nous a animés

Nous nous sommes employés à réaliser une revue de la littérature dépassant le cadre de la problématique ultrasensible du benfluorex, en l'élargissant aux autres coupe-faim. En cela, notre article retrace l'historique de ces « liaisons dangereuses » dont l'évidence saute aux yeux. Cette démarche rappelle au lecteur que cette relation de causalité était établie (ou à tout le moins hautement suspectée) depuis près de 50 ans ! À la relecture attentive de l'article, nous pensons avoir tenu ce défi.

Sur la méthodologie

Comme toute revue scientifique, nous avons porté notre attention sur une recherche de littérature que nous avons voulue exhaustive, en nous basant sur les articles accessibles référencés dans le Medline, qui ne comprend, en effet, pas le site Internet de l'autorité française de santé. Cette recherche exclut naturellement les données non publiées, dont celles de l'étude Regulate qui n'a en effet pas été prise en compte dans la rédaction du manuscrit. Néanmoins, ces résultats permettent de répondre à la question de la relation entre la durée d'exposition, les taux plasmatiques de benfluorex et le risque cardiovasculaire. Nous ne pouvons que nous associer aux commentaires de Hill et Frachon et regretter que ces données n'aient pas été soumises à une revue critique et publiées.

Sur l'étude IPPHS [1]

Tout en acceptant volontiers les remarques de Hill et Frachon, nous maintenons le caractère robuste des résultats de cette étude pour les raisons suivantes :

- l'analyse a été réalisée sur la base de la lecture des dossiers médicaux in extenso, et non sur les codes diagnostiques.

Le dossier médical est par essence la mémoire du médecin, ce qui permet de déterminer a posteriori si le patient présente bien les caractéristiques le qualifiant pour l'étude ;

- seuls les nouveaux cas (incidents) étaient inclus, et les contrôles sont tirés au hasard dans la même pratique médicale que les sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ;
- enfin, la robustesse des données est renforcée par une sélection stricte des sujets, amenant à en exclure un nombre non négligeable parce qu'ils ne rencontraient pas tous les critères d'inclusion. À titre d'exemple, 22 des 35 patients identifiés en Belgique furent exclus de l'étude, dont 11 cas « prévalent » (seuls les cas incidents étaient sélectionnés) et huit parce que le diagnostic d'HTAP était considéré comme douteux par le groupe d'experts IPPHS [2]. L'exposition aux anorexigènes était cependant plus élevée dans le groupe d'HTAP, comparée au groupe témoin (66 vs 6 % respectivement, $p < 0,0001$) [2].

Sur les conclusions

Notre démarche s'est voulue la plus objective, la plus exhaustive et la plus indépendante possible. Notre conclusion est sans équivoque sur la relation entre le risque de développer une complication cardiovasculaire grave et la prise d'anorexigènes. Cette « liaison dangereuse » inclut sans aucun doute le benfluorex, dont le rôle dans le développement de valvulopathies et d'HTAP nous semble confirmé par cette revue de littérature. À cet égard, les commentaires de Hill et Frachon complètent parfaitement le contenu de notre article, illustrant ainsi la devise du pays où pratique l'un des auteurs : « l'Union fait la force ».

Références

1. Abenhaim 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
2. Delcroix M, Kurz X, Walckiers D, et al (1998) High incidence of primary pulmonary hypertension associated with appetite suppressants in Belgium. *Eur Respir J* 12:271–6