

Toxicité cardio-pulmonaire des fenfluramines

*Historique des faits reconstituables
sur la base de documents d'accès public*

Dr Marc Girard,
Conseil en pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie
Expert européen (AEXEA)
76 route de Paris, 78760 Jouars-Pontchartrain (agosgirard@free.fr)

Site : www.rolandsimion.org

Date de première diffusion : 07/12/2010

Liens d'intérêts : consultant pour l'industrie pharmaceutique, le Dr Girard a été le conseil de diverses firmes productrices d'anorexigènes et concurrentes de Servier.

Table des matières

<u>1. Données bibliographiques sur les HTAP liées aux anorexigènes.....</u>	<u>3</u>
<u>1.1. Fenfluramine (Pondéral).....</u>	<u>3</u>
<u>1.2. Dexfenfluramine (Isoméride).....</u>	<u>4</u>
<u>1.3. Fenfluramines et amphétamines.....</u>	<u>6</u>
<u>2. L'enquête IPPHS et ses conséquences.....</u>	<u>6</u>

1. Données bibliographiques sur les HTAP liées aux anorexigènes

1.1. Fenfluramine (Pondéral)

Jusqu'au début des années 1980, le seul anorexigène (coupe-faim) incriminé dans la genèse d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avait été l'aminorex, une spécialité surtout vendue dans les pays de langue allemande (non disponible en France de toute façon) et rapidement retirée du marché au début des années 1970.

En France, la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de la fenfluramine (Pondéral®) date de 1963. Le fabricant appartient au groupe Servier.

- En 1981, paraît ce qui semble être la première observation publiée d'une hypertension artérielle sous fenfluramine¹, apparemment à l'occasion d'une étude au long terme sponsorisée par le Fabricant². Une des 42 patientes incluses, âgée de 45 ans, présentent une hypertension pulmonaire après 35 semaines de traitement ; les symptômes sont réversibles à l'arrêt du médicament, ainsi que les perturbations des paramètres hémodynamiques. Quelques semaines plus tard, une forte reprise de poids conduit **à une réadministration** prudente de la fenfluramine (80 mg/j), qui occasionne la reprise des symptômes en 6 semaines ; un nouvel arrêt de la fenfluramine permet une amélioration qui se manifeste cliniquement en deux jours.³
- Dans *la même* publication, les auteurs décrivent également le cas d'une femme, âgée de 26 ans, qui présente une hypertension pulmonaire (manifestée cliniquement par une dyspnée et des syncopes d'effort) après neuf mois de traitement par fenfluramine, lui-même entrepris six mois après une première cure de 18 mois ; l'arrêt de la fenfluramine entraîne une normalisation.
- L'année suivante, Gaul et coll.⁴ décrivent un cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez une femme de 53 ans, après 3 ans de traitement par

¹ Douglas, J. G.; Munro, J. F.; Kitchin, A. H. et coll. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J. 1981; 283: 881-883

² Douglas, J. G.; Gough, J.; Preston, P. G. et coll. Long-term efficacy of fenfluramine in treatment of obesity. Lancet. 1983; 1: 384-386

³ On relève que, selon la méthode d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments mise au point à partir de 1978 (Dangoumau et coll, Thérapie 1978 ; 33 : 373-81), et imposée par l'administration française depuis 1985 (BOMS, 24/01/85) à tous les professionnels de santé, la causalité correspondant à une telle observation serait « vraisemblable », soit **le degré le plus élevé en pratique** (il existe théoriquement un degré « très vraisemblable », mais qui reste presque systématiquement hors de portée).

⁴ Gaul, G.; Blazek, G.; Deutsch, E. et coll. Ein Fall von chronischer pulmonar Hypertonie nach Fenfluramineeinnahme. Wiener Klin Wschr. 1982; 22: 618-621

fenfluramine ; la symptomatologie de la patiente est nettement améliorée après arrêt de la fenfluramine.

- En 1985, dans une étude rétrospective de l'exposition aux anorexigènes chez des patients présentant une hypertension pulmonaire, Loogen et coll.⁵ retrouvent une consommation de fenfluramine dans deux des 18 cas où un anorexigène est incriminé (les 16 autres cas **concernant un traitement par aminorex** – alors retiré du marché depuis plus de 10 ans).
- Quelques années plus tard, McMurray et coll.⁶ rapportent le cas d'une femme de 58 ans, tabagique, ayant présenté une hypertension pulmonaire sévère après plusieurs cures brèves (un mois) de fenfluramine ; en dépit du traitement énergique mis en place, **la patiente décède brutalement** quelques mois plus tard.
- Pouwels et coll.⁷ présentent l'observation d'une femme de 58 ans, sans antécédent autre qu'un traitement de 11 mois par la fenfluramine, et présentant une hypertension pulmonaire ; l'arrêt de la fenfluramine permet un retour à la normale.
- Fotiadis et coll.⁸ rapportent l'observation d'une femme de 26 ans, ayant suivi des cures répétées et prolongées (jusqu'à 10 mois) de fenfluramine dans les cinq années précédentes, et présentant une hypertension pulmonaire sévère, irréversible malgré l'arrêt de la fenfluramine. Cardiologues à l'hôpital général d'Athènes, les auteurs soulignent qu'il s'agit peut-être d'une complication rare, mais estiment que la répartition géographique des cas répertoriés (Royaume Uni, Allemagne, Pays-Bas, Grèce) **est très suggestive d'une association causale avec cet agent pharmacologique.**

1.2. Dexfenfluramine (Isoméride)

La dexfenfluramine est le d-isomère de la fenfluramine, qui apparaît par rapport à la molécule-mère comme un agoniste sérotoninergique pur, dépourvu d'activité catécholaminergique. Ce produit est disponible en France depuis 1985 et au Royaume Uni depuis 1990.

- Les premiers cas publiés d'hypertension pulmonaire sous dexfenfluramine semblent remonter à 1992. Atanassoff et coll.⁹ rapportent l'observation d'une femme de 30 ans dont les premiers symptômes étaient apparus juste avant

⁵ Loogen, F.; Worth, H.; Schwan, G. et coll. Long-term follow-up of pulmonary hypertension in patients with and without anorectic drug intake. *Cor Vasa*. 1985; 27: 111-124

⁶ McMurray, J.; Bloomfield, P.; Miller, H. C. Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. *Br Med J*. 1986; 292: 239-240

⁷ Pouwels, H. M. M.; Smeets, J. L. R. M.; Cheriex, E. C. et coll. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Eur Respir J*. 1990; 3: 606-607

⁸ Fotiadis, I. Apostolou, T.; Koukoulas, A. Fenfluramine-induced irreversible pulmonary hypertension. *Postgrad Med J*. 1991; 67: 776-777

une grossesse, après un traitement de six mois par la dexfenfluramine, et **qui décèdera d'hypertension pulmonaire** au décours de sa grossesse ; l'autopsie confirmera le diagnostic d'HTPA.

- Dans le même numéro du *Lancet*, Roche et coll.¹⁰ rapportent l'observation d'une femme de 26 ans ayant développé les symptômes d'une hypertension pulmonaire après seulement un mois de traitement par la dexfenfluramine à la posologie de 15 à 30 mg ; l'évolution après arrêt du médicament incriminé se révèle rapidement favorable.
- En 1992, le *Committee on Safety of Medicines* (l'administration sanitaire britannique) mentionne l'existence d'HTPA sous fenfluramine et sous dexfenfluramine, pourtant introduite très récemment au Royaume Uni.¹¹ S'il en était besoin, cette mention confirme que les cas publiés ne représentent qu'une partie des cas *notifiés*.
- En 1993, Brenot et coll.¹² publient une étude rétrospective de toutes les hypertensions pulmonaires suivies à l'hôpital Antoine Bécère (Clamart, France) depuis 1988. L'enquête sur les consommations médicamenteuses montre que parmi les 73 cas recensés en cinq ans, une exposition à la fenfluramine ou à son dérivé, la dexfenfluramine, est retrouvée 15 fois (20% des cas). Les auteurs estiment que cette proportion est certainement très supérieure au pourcentage de la population exposé à la fenfluramine ou à son dérivé, tandis que la nette augmentation de fréquence qu'ils ont observée depuis 1991 semble calquée sur l'évolution des ventes de la dexfenfluramine à partir de ce moment : par rapport à une incidence stable au cours des années précédant 1991, 10 des quinze cas associés à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine en cinq ans ont été diagnostiqués en 24 mois. L'atteinte fonctionnelle est sévère chez la plupart des patients concernés, dix d'entre eux étant en classe III ou IV de la *New York Heart Association* ; les auteurs décrivent **trois évolutions fatales** malgré l'arrêt de l'agent étiologique soupçonné.
- En 1994, Ferrari et coll.¹³ publient l'observation d'un homme de 48 ans avec une hypertension artérielle pulmonaire grave et, comme seul antécédent notable, un traitement de 28 mois par le dexfenfluramine (30 mg/j) ; **le**

⁹ Atanassoff, P. G.; Weiss, B. M.; Schmid, E. R. et coll. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Lancet*. 1992; 339: 436

¹⁰ Roche, N.; Labrune, S.; Braun, J. M. et coll. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Lancet*. 1992; 339-340: 436

¹¹ Committee on Safety of Medicine. Fenfluramine (Ponderax, Pacaps), dexfenfluramine (Adifax) and pulmonary hypertension. *Current Problems*. 1992; 34

¹² Brenot, F.; Hervé, P.; Petitpretz, P. et coll. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J*. 1993; 70: 537-541.

¹³ Ferrari, E.; Drai, E.; Jourdan, J. et coll. Hypertension artérielle pulmonaire sévère compliquant un long traitement par la dexfenfluramine. *Arch Mal Coeur*. 1994; 87: 285-286

patient décède avant d'avoir pu bénéficier d'une transplantation bipulmonaire.

1.3. Fenfluramines et amphétamines

Comme la fenfluramine, la dexfenfluramine va être intensément promue – évidemment avec l'assentiment des autorités françaises – comme **fondamentalement distincte des anorexigènes amphétamiques**. C'est ainsi que la première notice Vidal (1986) publiée après l'autorisation de l'Isoméride (ainsi que les suivantes) stipule textuellement (c'est moi qui souligne) :

*L'Isoméride **se distingue radicalement** des anorexigènes amphétaminiques :*

- *absence d'effet psychostimulant,*
- *absence d'effet hypertenseur,*
- *absence de potentiel d'addiction.*

Cette notion d'une différence significative entre la dexfenfluramine et les amphétaminiques restera jusqu'à *la dernière* notice Vidal (1997) disponible avant la suspension du produit, laquelle insistera de nouveau sur les propriétés « sérotoninergiques » de la molécule (supposées faire la différence avec les amphétamines) et sur le fait que celle-ci n'appartient pas à la classe I des substances interdites aux sportifs.

Quant à la notice de Pondéral Retard (Vidal 1985), elle insiste également sur les propriétés sérotoninergiques du produit, l'absence des effets « neuro-excitants » si connus avec les amphétaminiques, avant d'affirmer non moins textuellement :

Ces caractéristiques expliquent la possibilité d'utiliser la fenfluramine dans certains cas où la dexamphétamine et ses dérivés sont déconseillés

avant d'affirmer :

*Pondéral Retard, du fait de **son originalité pharmacologique**, peut exercer des effets bénéfiques chez l'obèse hypertendu, insuffisant cardiaque ou neurotonique.*

2. L'enquête IPPHS et ses conséquences

En 1994, en réponse à l'impressionnante série de Brenot et coll (1993), une correspondance signée par Abenham et coll. donne acte aux auteurs d'un lien possible entre HTAP et « anorexigènes »¹⁴ et annonce la mise en place d'une étude (*International Primary Pulmonary Hypertension Study* [IPPHS]) destinée à examiner

¹⁴ L'équipe de Béclère n'avait pas incriminé "les anorexigènes" en général, mais les fenfluramines en particulier.

l'ensemble des facteurs de risque d'HTPA « **et pas seulement les fenfluramines** ». ¹⁵ Il apparaîtra ensuite que cette étude a été mise en place depuis octobre 1992¹⁶, à l'instigation de l'Institut de Recherches Internationales Servier (Fabricant de la fenfluramine et de la dexfenfluramine), avec un financement presque exclusif par ce Fabricant.

La même année, selon l'agence de presse APM, le marché des anorexigènes représente en France un chiffre annuel de 400 millions de francs, dont environ 60% réalisés par la seule dexfenfluramine ; compte tenu des ventes à l'étranger, cette spécialité rapporterait environ 650 millions de francs, soit 9% du chiffre d'affaire de Servier (APM, 16/05/95).

Début 1995 : la *Food and Drug Administration* (FDA : administrations sanitaire américaine) fait part à Interneuron (le licencié de Servier aux USA) de son refus d'enregistrer la dexfenfluramine Fen raison du risque d'hypertension pulmonaire lié à ce produit et de son potentiel de neurotoxicité (SCRIP n° 20006, p. 27). En réponse, Interneuron fait part de sa volonté de travailler en étroite collaboration avec l'administration américaine afin de résoudre les questions qui restent en suspens.

7 mars 1995 : Première mise en circulation « confidentielle » d'un rapport manuscrit de l'étude *International Primary Pulmonary Hypertension Study* (IPPHS) sous la présidence de L. Abenheim. Les principaux résultats allégués par ce rapport sont les suivants :

1. le risque d'HTPA serait globalement multiplié par un facteur de 4 environ chez les sujets traités par « les anorexigènes » (sans distinction de structure pharmacologique) ;
2. en cas de traitement sur plus de trois mois, le risque serait multiplié par un facteur 9 ;
3. selon les auteurs qui soulignent « le manque de spécificité de l'effet [pulmonaire] dans la classe des anorexigènes » (p. xii), il n'y a « **pas de différence apparente entre les différents types d'anorexigènes étudiés** » (p. xi) pour le risque estimé (c.-à-d. *dixit*, pas de différence entre les fenfluramines et les anorexigènes amphétaminiques).

Cette première version du rapport qui déporte les soupçons des fenfluramines *en particulier* aux anorexigènes *en général* appelle les remarques suivantes.

1. Sa diffusion « confidentielle » est en flagrante contradiction avec les *Bonnes pratiques de pharmacovigilance* publiées par l'Agence française du médicament à partir de 1994, laquelle recommande aux professionnels de santé de « diffuser rapidement les informations [de toxicité médicamenteuse] dont ils disposent sous forme de publications de bonne qualité ». Cet écart

¹⁵ Abenheim, L.; Higenbottam, T.; Rich, S. International primary pulmonary hypertension study. *Br Heart J.* 1994; 71: 303.

¹⁶ Parus en 1993, les résultats de l'équipe de Brenot étaient connus antérieurement, comme l'atteste le fait que Brenot lui-même faisait partie du Comité scientifique de l'étude IPPHS.

aux bonnes pratiques est d'autant plus surprenant que le manuscrit « confidentiel » est cosigné par celui qui deviendra quelques mois plus tard le vice-président de la Commission Nationale de pharmacovigilance (CNP), ainsi que par deux directeurs ultérieurs de la Direction Général de la santé – tous supposés être au fait de la réglementation sanitaire.

2. Elle est également cosignée sans la moindre réserve détectable par le principal responsable de l'équipe de Béclère, alors qu'elle se distingue très significativement des conclusions de ladite équipe qui, au contraire, pointaient les dangers *spécifiques* des fenfluramines.
3. Elle est accompagnée par un long remerciement personnel du principal investigateur, L. Abenhaim, libellé comme suit (ma traduction, c'est moi qui souligne) :

*Je voudrais remercier sincèrement l'Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS) qui a financé cette étude. Il est important de noter que, malgré les enjeux et l'importance des fonds investis, **l'indépendance de l'étude a été totalement respectée du début à la fin**. Important, également, de noter que l'IRIS nous a aidé à diffuser les résultats de cette analyse intermédiaire auprès des autorités sanitaires, de la communauté scientifique et des médias ; il s'est également engagé à contribuer à la communication des résultats de ce rapport grâce à un symposium spécial qui se tiendra à Montréal le 05/05/1995.*

3 mai 1995 : Réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP) qui prend connaissance du rapport IPPHS. Selon le compte rendu de la CNP – dont l'un des membres les plus importants est cosignataire de l'étude :

*« Cette étude montre qu'il existe une association entre la survenue de ces hypertensions pulmonaires et la prise **de tout anorexigène** pour une durée de traitement supérieure à trois mois ».*

16 mai 1995 : Communiqué commun du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, de la DGS et de l'Agence du Médicament sur les restrictions d'indications des anorexigènes. Pour l'essentiel, les mesures prises consistent à :

1. limiter les indications des anorexigènes aux patients effectivement obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30) ;
2. réserver les anorexigènes au traitement « de seconde intention », après échec d'un traitement diététique adapté (réduction de l'apport calorique) ;
3. limiter à un maximum de 3 mois la durée d'un traitement anorexigène ;
4. interdire l'exécution et la délivrance de préparations magistrales et autres préparations à base de substances anorexigènes.

En outre, ce communiqué annonce qu'un nouvel examen du rapport bénéfice/risque sera effectué en juin par la CNP « sur la base d'études complémentaires en cours ».

Le rapport dactylographié de l'étude IPPHS est alors remis aux Fabricants concernés avec, en travers de chaque page, un bandeau indiquant en 8 langues : « Confidentiel – Ne pas diffuser ».

17 mai 1995 : En application de l'article 12 de la directive européenne 75/319/EEC, l'Allemagne saisit le CPMP de la question du risque d'HTPA sous anorexigène ; la France est désignée comme rapporteur.

En mai, également, le licencié de Servier aux USA adresse le rapport de l'étude IPPHP à l'administration sanitaire américaine en estimant qu'elle répond de façon adéquate aux questions posées par la FDA (SCRIP n° 2027, p. 24).

7-8 juin 1995 : Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) se réunit à Londres sous la présidence du Prof. JM Alexandre (par ailleurs Directeur de l'évaluation à l'Agence Française), suite à la procédure lancée par l'Allemagne. Il est décidé de procéder à une audition des firmes en juillet, et une première liste de questions leur est envoyée le 13 juin, mais le délai pour répondre semble bien bref (SCRIP n° 2034, p. 6).

11 juillet 1995 : Première audition des industriels par le CPMP. Selon la revue internationale SCRIP, organe respecté d'information sur le monde pharmaceutique, « le Prof. Alexandre, président de la séance, semble avoir été peu désireux ou incapable de reconnaître que les directives **ne permettent pas de considérer un groupe de substances comme une seule** (...) Le 'problème' des anorexigènes concerne en fait deux substances seulement, la fenfluramine et la dexfenfluramine ». Selon un représentant des firmes allemandes « il n'est scientifiquement pas correct, sur la base d'un problème identifié avec un produit dans une indication, de jeter le doute sur toutes les substances utilisées dans la même indication » (SCRIP, n° 2045, p. 8). Cette audition se solde par l'envoi aux industriels concernés d'une nouvelle liste de questions, le 14/07/95.

Août 1995 : Au cours de la 11^e conférence de pharmacoépidémiologie qui se tient à Montréal, l'étude IPPHP est présentée comme « le *nec plus ultra* en matière d'étude cas/témoins » (« *state-of-the-art case-control study* ») par G. Faich, **consultant de Servier** (Reactions, 30 Sep 95, p.4) et représentant du Fabricant lors des discussions avec l'administration sanitaire américaine (SCRIP n° 2161, p. 15 ; APM, 28/08/96).

18 octobre 1995 : Seconde audition des industriels par le CPMP, à Londres. Toujours selon la revue SCRIP, au terme de cette seconde réunion, « Servier se trouvait dans l'heureuse situation d'avoir réglé ses problèmes avec la France, rapporteur du CPMP sur ces questions. (...) Mais ces circonstances heureuses se sont soldées par le malheur des représentants des autres compagnies venus présenter à l'Agence Européenne les données sur les substances actives de leurs produits. Chaque substance s'est vu attribuer 30 minutes du temps du CPMP (bien que la session consacrée à la fenfluramine/dexfenfluramine se soit vu attribuer près d'une heure). Par une lettre d'invitation de l'Agence européenne (11 octobre), les compagnies

avaient été averties de se concentrer sur deux questions spécifiées dans la lettre. (...) Juste avant que ne débute l'audition, le Prof. Alexandre, président du CPMP, sortit quatre nouvelles questions à l'intention des compagnies. Celles-ci furent données aux représentants des compagnies juste avant les auditions de 30 minutes (...) Il apparaît probable que ces questions provenaient des réponses que le Prof. Alexandre, **en tant que chef de l'Agence Française**, avait déjà reçues de Servier chez lui. De nouveau jetés dans la confusion par ces nouvelles demandes inattendues (...), les compagnies ont oublié que l'objectif de la procédure de l'article 12 est d'aboutir à une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Servier qui, de l'aveu unanime, a eu plus de temps (...) semble s'être déjà acquitté de cette tâche, à la satisfaction au moins provisoire de l'Agence Française. (...) Dans ces conditions, sauf à ce que les compagnies achèvent ce travail au plus vite, le CPMP pourrait tomber d'accord avec la position – extrêmement logique – du Prof. Alexandre telle qu'elle est apparue au terme de l'audition, **à savoir que seules les fenfluramines devraient rester sur le marché** puisque ce sont les seules à disposer d'un RCP acceptable » (SCRIP n° 2074, p. 22).

30 octobre 1995 : Dans l'attente de l'avis du Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence Européenne, et sur la base « d'évaluations complémentaires » présentées à la CNP le 19/06/95 et la Commission d'AMM en septembre, l'Agence française du Médicament décide « à titre conservatoire » de modifier les conditions de prescriptions des anorexigènes. Pour l'essentiel, les mesures prises consistent à :

1. imposer une prescription initiale hospitalière en service spécialisé ;
2. limiter à moins de trois mois la prescription des anorexigènes amphétaminiques et apparentés (comme l'amfépramone) « en raison du risque de dépendance » ;
3. **réserver aux seules fenfluramines les prescriptions d'une durée supérieure à 3 mois.**

Commentant ces décisions de l'Agence, Servier estime que la ré-évaluation française « **confirme** l'existence d'un rapport risque/bénéfice positif **avec les fenfluramines** » (SCRIP, n° 2074, p. 23).

19 novembre 1995 : Le Comité consultatif en charge des médicaments endocriniens et métaboliques de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine recommande d'autoriser l'enregistrement de la dexfenfluramine, occasionnant une hausse de \$ 3,75 à \$ 19,25 pour les actions d'Interneuron, le licencié de Servier (APM, 20/11/95).

Avril 1996 : La FDA approuve l'enregistrement de la dexfenfluramine aux USA, sous la condition que les licenciés américains entreprennent une étude de surveillance après commercialisation. Commentant cet enregistrement, le Dr J. Servier déclare :

« La portée de cet événement est très grande puisque la FDA depuis trente ans s'est révélée comme l'agence la plus exigeante au monde. Donc, l'octroi qui nous a été fait de la FDA, c'est-à-dire l'autorisation de la NDA, a un poids considérable pour nous et pour le produit auquel elle a été accordée. (Tout Prévoir, n° 277, déc 1996 : p. 46). »

Juin 1996 : Lancement de la dexfenfluramine (Redux) sur le marché américain (SCRIP n° 2140, p. 22). Le licencié de Servier pour cette spécialité est Interneuron, qui sous-licencie à Wyeth-Ayerst, elle-même filiale de *American Home Product*. Le chiffre d'affaire escompté aux USA est compris entre 1 et 3 milliards de dollars, soit 5 à 15 milliards de francs (APM, 28/08/96). Le fabricant français (Laboratoire Servier) touche 10% sur le chiffre d'affaire réalisé aux USA (APM, 18/12/96).

17 juillet 1996 : Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) propose une recommandation selon laquelle un traitement anorexigène devrait être « mené sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité » ; cette recommandation est accompagnée de l'insertion d'une mise en garde concernant le risque d'HTAP associé aux anorexigènes (APM, 19/12/96).

28 août 1996 : Publication des résultats de l'étude IPPHS dans le *New England Journal of Medicine* (1996 ; 335 : 609-616) associée à un éditorial signé JE. Manson et GA. Faich (1996 ; 335 : 659-660). La publication de cet éditorial, très favorable à la dexfenfluramine, donne lieu à un scandale orchestré par le *Wall Street Journal* (28/08/96), et repris par *Nature* (1996 ; 383 : 6) et *The Lancet* (1996 ; 348 : 627) lorsqu'il apparaît que les deux éditorialistes sont en fait des employés de Servier ; les responsables du *N Engl J Med*, classiquement très stricts sur la question des conflits d'intérêts, déclarent avoir été tenus dans l'ignorance de ces liens.

Bien que fondé sur les mêmes données, l'article lui-même diffère du rapport confidentiel diffusé à partir de mars 1995 sur les points suivants :

1. le risque d'HTPA en cas de traitement sur plus de trois mois est multiplié par 23 (soit un risque 2,5 fois plus élevé que celui estimé en mars 1995) ;
2. les auteurs stipulent dès le début de leur article que les anorexigènes concernés sont « principalement les dérivés de la fenfluramine » (« *mainly derivatives of fenfluramine* ») (alors que le rapport dactylographié insistait sur la communauté de risque entre les divers types d'anorexigènes) ;
3. ils précisent que dans 7 des 8 cas d'HTPA liés à un anorexigène amphétaminique, il y a eu consommation associée d'une fenfluramine.

Cette réinterprétation des données amène la FDA à exiger de Wyeth-Ayerst/Interneuron une modification du résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'une lettre adressée à tous les médecins américains (*Dear Doctor letter*) pour les mettre en garde contre un risque pulmonaire jusqu'alors sous estimé avec la dexfenfluramine (SCRIP n° 2159/60, p. 25 ; Reactions 1996 ; n° 616 : p. 3).

9 décembre 1996 : la Commission européenne entérine la recommandation du CSP datée du 17/07/96. Indicateur intéressant de la portée de cette recommandation : elle est médiatisée par *Le Quotidien du Médecin* sous le titre « Isoméride "réhabilité" par l'Europe » (16/12/96). L'Agence française dément qu'il y ait désaccord entre la France et l'Europe à ce sujet ; toutefois la recommandation du CSP ne sera pas publiée dans son intégralité (APM 18 et 19/12/96).

Février 1997 : La FDA organise à huis clos un meeting avec les licenciés de la dexfenfluramine pour examiner le protocole de l'étude de surveillance après commercialisation. Informés plus tard de cette réunion, trente-six universitaires adressent en mai à l'Agence américaine une lettre de protestation quant au caractère confidentiel de cette réunion – relativement inhabituel aux USA (SCRIP n° 2262/63, p. 20).

21 février 1997 : Dans un texte de teneur très inhabituelle adressé aux médias, les responsables du *Lancet* émettent des doutes quant à l'intégrité morale du *New Engl J Med*, sur la base des publications consacrées par cette dernière revue à la dexfenfluramine (Le Monde, 21/02/97, p. 30).

28 août 1997 : le *New England Journal of Medicine* publie **les premières** observations d'anomalies valvulaires, parfois associées à une HTAP, chez des patients recevant de la dexfenfluramine ou l'association fenfluramine-phentermine.

12 septembre 1997 : la FDA exige le retrait de la dexfenfluramine et de la fenfluramine du marché américain. La FDA justifie sa position par un nombre trop élevé d'effets cardiaques (anomalies valvulaires). Cette décision entraîne un retrait mondial dans le reste du monde, justifiée par le Laboratoire Servier à titre « d'extrême précaution ».

En effet, selon le Fabricant :

« Depuis la première mise à la disposition des médecins, il y a 35 ans pour la fenfluramine et 12 ans pour la dexfenfluramine, plus de 60 millions de patients ont été traités par la fenfluramine et plus de 10 millions par la dexfenfluramine, sans que des observations de valvulopathies directement rapportées à ces médicaments aient été faites. » (APM, 15/09/97)

Les données américaines disponibles à cette date évaluent à 25-30% le risque de présenter une anomalie valvulaire chez un patient traité par une fenfluramine (Reactions n° 670 : p. 2 ; SCRIP n° 2286 : p. 15)

15 septembre 1997 : L'Agence du Médicament suspend, pour un an, les AMM de la fenfluramine et de la dexfenfluramine. Selon l'Agence du médicament :

*« Les nouvelles données scientifiques qui viennent d'être transmises **par la FDA** ont conduit à la décision de suspension des AMM de ces deux produits par l'Agence du médicament ».* (APM, 15/09/97)

14 octobre 1997 : Un mois après la décision américaine qui ridiculise la position française fondée sur l'étude IPPHP, le journal *Le Monde* (sous la plume de JY Nau) publie une interview de Lucien Abenham – investigateur principal de cette étude à géométrie variable¹⁷ – sous le titre « Le Français par qui le doute est devenu certitude ». Dans cette interview, Abenham est présenté comme ayant, dès 1995, « mis en lumière les accidents gravissimes pouvant survenir lors de la consommation de certains médicaments anorexigènes d'origine française commercialisés à l'échelon mondial par les Laboratoires Servier ». L'intéressé s'y met en scène comme ayant présenté devant la FDA des résultats *très défavorables* à l'Isoméride au cours d'un débat « très violent » tout en soutenant que « grâce à » son étude, la France – à la différence des USA – avait pris « la décision excellente qui s'imposait avec un encadrement drastique des prescriptions de ces molécules ». Il dénonce également « la pression d'un lobby industriel très puissant ».

11 février 1999 : Consultant de Servier, Louis écrit au *New England Journal of Medicine* pour s'étonner des discordances entre le rapport dactylographié de l'étude IPPHS (mis en circulation en mars 1995) et l'article publié en août 1996 dans ce journal¹⁸. Dans leur réponse, les auteurs déclarent que le rapport dactylographié était un simple « document préliminaire » et que ce rapport, « loin d'être complet », avait été rédigé en six semaines seulement après la collecte des dernières données ; ils révèlent également que parmi les 7 cas additionnels d'HTPA exclus de l'analyse car survenus chez des patients ayant reçu « une préparation anorexigène » (non spécifiée), **six avaient consommé une fenfluramine**. Pour les auteurs, la prise en compte de cette information permet d'évaluer à 6,3 le risque relatif d'HTPA sous fenfluramine (risque largement significatif statistiquement) contre 1,3 pour le risque sous anorexigène amphétaminique (risque non statistiquement significatif) et ces données « renforcent notre conclusion que les fenfluramines sont **les principaux** agents impliqués dans l'apparition d'une hypertension pulmonaire primitive ».

Avril 1999 : Le CPMP (l'organe d'évaluation au niveau de l'Agence européenne, placé sous la présidence du Prof. Alexandre) arrête un projet de recommandation pour demander le retrait des produits anorexigènes, mais cette recommandation disparaît sans explication du communiqué de presse final (SCRIP n° 2433, p. 4). Il semble que le motif initialement invoqué ait été un problème de tolérance, sur la base de quelques notifications spontanées venues de Belgique concernant des préparations magistrales contenant divers anorexigènes parfois associés, dans des conditions manifestes de mauvais usage (SCRIP n° 2529, p. 3) ; les représentants des firmes contestent l'opinion du CPMP en niant l'existence d'un risque immédiat pour la Santé publique et en maintenant qu'une décision visant un groupe de substances distinctes ne peut être légale (SCRIP, n° 2459, p. 2).

¹⁷ J'ai récapitulé l'impressionnante variabilité de cette étude – qui commence par déporter vers tous les anorexigènes les soupçons visant les fenfluramines (version de mars 1995) avant de soutenir que le risque ne concerne *que* les fenfluramines (version de 2000) – dans *Les principes de l'evidence-based medicine et leur apport à l'exercice de l'expertise judiciaire*. Expertise médicale, 2001. **1**(2): p. 29-39.

¹⁸ Louis WJ (Letter). Abenham et coll (reply) Primary pulmonary hypertension and anorectic drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 480-482

31 août 1999 : Au cours d'une session spéciale, le CPMP arrête un projet de recommandation pour demander le retrait définitif des anorexigènes. Le motif invoqué est « un manque d'efficacité ». Le 2 septembre, l'Agence Française diffuse la nouvelle sur son site INTERNET, annonçant la suspension des AMM et le retrait des produits concernés « dans un délai d'un mois », à l'étonnement de la revue SCRIP, pour qui semblable procédure ne se justifie légalement qu'en cas de problème *urgent* de tolérance. Sept jours plus tard, l'Agence Européenne diffuse un communiqué faisant état de l'opinion du CPMP : des représentants des firmes allemandes écrivent à l'Agence Européenne pour s'étonner de la diffusion d'un tel communiqué avant la diffusion de la Commission européenne, en contradiction avec les procédures de confidentialité pourtant édictées par le CPMP (SCRIP, n° 2472 ; p. 7).

Sept 1999 : Selon la revue SCRIP (n° 2472, p. 15), le FBI aurait enclenché une enquête pour déterminer si d'importantes données de tolérance auraient été dissimulées à la FDA avant l'enregistrement de la dexfenfluramine.

29 nov 1999. Dans leur *Rapport au Premier ministre* portant sur le principe de précaution¹⁹, Philippe Kourilsky et Geneviève Viney parachèvent la réécriture conjointe de Nau et Abenhaim en écrivant (p. 35 du livre, c'est moi qui souligne) :

La société « American Home Product » et la Food and Drug Administration font face à un énorme scandale : la mise sur le marché, en septembre 1995, d'un médicament coupe-faim (avec l'appui des lobbies anti-obésité) en dépit d'indications de dangerosité qui avaient conduit, en mai 1995, à retirer le produit du marché français.

9 mars 2000 : La Commission européenne entérine la recommandation du CPMP datée du 31/08/99.

Avril 2010 : Dans son ouvrage consacré à Mediator²⁰, I. Frachon reprend l'idée que les conclusions de l'étude IPPHS étaient « accablantes » pour l'Isoméride, valide l'idée que les décisions immédiatement prises par les autorités françaises avaient fait « fondre le bénéfice colossal espéré » par Servier (p. 27) et leur oppose « cette étonnante insouciance américaine » (p. 28). Elle ne justifie pas, cependant, que malgré cette « étonnante insouciance », il n'ait pas fallu aux autorités américaines **plus de 17 mois** pour repérer la toxicité *valvulaire* des fenfluramines, alors que d'après elle, la Commission nationale de pharmacovigilance française ignorait encore en 2005 ce problème des valvulopathies inhérentes à une classe médicamenteuse disponible sur notre territoire **depuis 42 ans** (p. 50)... Par ailleurs, toute son analyse est sous-tendue par l'idée de la similarité entre fenfluramines et amphétaminiques (p. 14-15, 16, 38, 51, 61).

22/11/2010 : Dans une interview publiée par *Le Figaro*, L. Abenhaim « revient sur l'affaire des médicaments du laboratoire Servier » en prétendant que dès la publication des résultats de son étude, « **immédiatement**, des mesures de

¹⁹ Edité conjointement par la Documentation française et les Editions Odile Jacob sous le titre *Le principe de précaution*.

²⁰ I. Frachon. Mediator 150 mg, Brest, Editions-dialogues.fr, 2010

restriction d'utilisation ont été prises pour limiter la diffusion de l'Isoméride et des autres fenfluramines en France et en Europe » tout en soutenant que le financement de l'étude IPPHS par les laboratoires Servier « ne nous a pas empêchés, **sans ambiguïté**, de conclure au lien de cause à effet entre **le** médicament et l'HTAP ».