

## Revue générale

# Les valvulopathies médicamenteuses

**RÉSUMÉ :** Les valvulopathies médicamenteuses (VM) sont liées à un effet agoniste de certains médicaments sur les récepteurs cardiaques sérotoninergiques 5-HT<sub>2B</sub>. Le méthysergide, l'ergotamine, la fenfluramine, la dexfenfluramine, le pergolide, la cabergoline, le benfluorex et l'ecstasy sont aujourd'hui les substances inductrices identifiées.

Les VM sont à l'origine de fuites valvulaires essentiellement du cœur gauche, parfois associées à des sténoses, et sont caractérisées sur le plan anatomopathologique par une fibrose engainant les valves. Les atteintes polyvalvulaires sont fréquentes.

L'échocardiographie est l'examen diagnostique clé. Les signes typiques sont un épaississement valvulaire, une rétraction valvulaire et un mouvement valvulaire restrictif systolo-diastolique.

L'évolution est mal connue, avec possibilité de diminution, de stabilisation ou d'aggravation. Les formes frustes sont fréquentes. Les formes graves sont relativement rares et peuvent nécessiter une chirurgie valvulaire.



C. TRIBOUILLOY<sup>1</sup>, Y. JOBIC<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de Cardiologie, Inserm, 1088, CHU d'AMIENS.

<sup>2</sup> Département de Cardiologie, CHU de BREST.

Un lien entre la prise d'antimigraineux et la survenue de valvulopathies a été identifié dès les années soixante [1]. Depuis cette date, des valvulopathies médicamenteuses (VM) ont été documentées après la prise d'anorexigènes [2], d'antiparkinsoniens et d'une drogue, l'ecstasy (**tableau I**). Le mécanisme de survenue de ces effets secondaires a été identifié en 1999 [3].

### Quels sont les médicaments incriminés ?

#### 1. Les antimigraineux alcaloïdes de l'ergot de seigle

Le méthysergide (Desernil, retiré du marché en 2015) est le premier médicament identifié dès 1967 avec la publication d'une série de 36 observations [1]. Quelques cas cliniques sont rapportés avec l'ergotamine (Gynergène) [1]. En revanche, il n'existe pas de cas de VM publié sous dihydroergotamine (Seglor, Ikaran, Tamik).

#### 2. Fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex

En 1997, 24 cas de valvulopathies fuyantes chez des femmes d'âge moyen 44 ans exposées à la fenfluramine (Pondéral) pendant une durée moyenne de 12 mois sont publiés par l'équipe de la Mayo Clinic (États-Unis) [2]. Les valves du cœur gauche et la tricuspide peuvent être atteintes. L'aspect des lésions valvulaires est qualifié de "cancéroïde-like", à type d'épaississement et de restriction. Dans les mois qui suivent cette publication, de nombreux cas de VM à la fenfluramine et à la dexfenfluramine (Isoméride) sont rapportés aux États-Unis [1, 4]. Quant au benfluorex, cette molécule anorexigène a été commercialisée en France entre 1976 et 2009 comme traitement adjuvant des hypertriglycéridémies et du diabète de type 2, mais l'indication a souvent été détournée pour la perte de poids [1]. Le premier cas rapporté de VM associé au benfluorex (Mediator) date de 2003 [1]. Mais c'est l'étude pionnière d'Irène Frachon *et al.* [5] qui met en évidence le risque de VM

## Revue générale

Classe	DCI	Nom commercial	Commercialisation	1 <sup>re</sup> publication de valvulopathie	Retrait
Antimigraineux	Méthysergide	Desernil	1961	1967	2015
	Ergotamine	Gynergène	1948	1973	Non
Anorexigènes	Fenfluramine	Pondéral	1965	1997	1997
	Dexfenfluramine	Isoméride	1985	1997	1997
Antiparkinsoniens	Pergolide	Celance	2000	2002	2011
	Cabergoline	Dostinex	1997	2004	Non
Antidiabétique	Benfluorex	Mediator	1976	2003	2009
Amphétamine	MDMA	Ecstasy	1990	2007	Interdit

**Tableau I :** Médicaments et substances responsables de valvulopathies.

chez les patients exposés par rapport aux non-exposés.

### 3. Les antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques

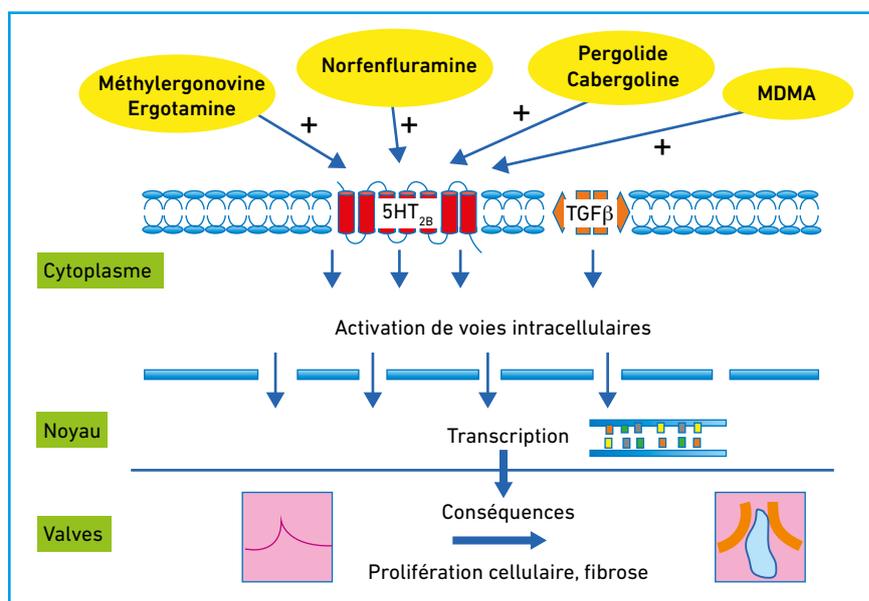
Le pergolide (Celance) et la cabergoline (Dostinex), utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson mais aussi des hyperprolactinémies, sont impliqués [1, 4, 6]. Le pergolide n'est plus commercialisé. À l'inverse, la cabergoline est toujours employée à faibles doses en France dans les hyperprolactinémies. Pour la bromocriptine (Parlodel), les données sont contradictoires. En revanche, le lisuride (Arolac, Dopergine), le pramipexole (Opryrea, Sifrol) et le ropinirole (Adartrel) n'entraînent pas de VM.

### 4. L'ecstasy (MDMA)

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine testée en thérapeutique mais surtout utilisée comme drogue "récréative". En raison de ses propriétés agonistes 5-HT<sub>2B</sub>, des atteintes valvulaires fibrosantes après utilisation régulière et prolongée ont été décrites [1].

### Quelle est la physiopathologie ?

La survenue de VM n'est pas liée à une élévation de la sérotoninémie, mais à un effet agoniste des médicaments ou de leurs métabolites sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>. Ces récepteurs sont fortement



**Fig. 1 :** Physiopathologie des valvulopathies médicamenteuses.

exprimés sur les valves cardiaques [3, 4]. Ainsi, la norfenfluramine (métabolite commun aux fenfluramines et au benfluorex), l'ergotamine et la méthylergonovine (métabolite du méthysergide) ont une forte affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (fig. 1). D'autres arguments sont venus étayer cette hypothèse. Par exemple, la cyproheptadine, puissant antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, prévient les VM induites par le pergolide [1].

Le rôle d'une interaction entre le transporteur de la sérotonine (5-HTT) et le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est également évoqué [1]. La stimulation du récepteur 5-HT<sub>2B</sub>

entraîne une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à un effet mitogène sur les cellules valvulaires interstitielles [6]. Ces protéines engendrent une prolifération cellulaire et la sécrétion d'une matrice extracellulaire qui altère la morphologie et le fonctionnement valvulaires (fig. 1).

### Quelles sont les données épidémiologiques ?

On dispose de peu de données d'incidence. Une étude récente randomisée, menée en double aveugle, a comparé

l'efficacité et la sécurité du benfluorex par rapport à la pioglitazone dans le diabète de type 2 [7]. Après 1 an d'exposition au benfluorex, l'incidence des fuites valvulaires émergentes habituellement minimales est de 27 % dans le groupe benfluorex contre 11 % dans le groupe pioglitazone. Une incidence de VM de 3,5 pour 1 000 patients/années chez des patients exposés au moins 4 mois à la fenfluramine et à la dexfenfluramine est rapportée [7]. L'incidence de nouvelles fuites est multipliée par 7 sous pergolide et par 5 sous cabergoline [1, 8]. L'incidence des VM sous antimigraineux est inconnue.

La fréquence des VM sous fenfluramine ou dexfenfluramine varie de 6 à 25 % [1, 4]. Dans une méta-analyse publiée en 2002, une prévalence de 12 % de fuites mitro-aortiques est rapportée chez des patients exposés aux fenfluramines contre 5,9 % chez les non-exposés [1]. Les formes frustes sont fréquentes et toucheraient environ 1 personne sur 7 exposée aux dérivés de la fenfluramine. Les études concernant les antiparkinsoniens rapportent des prévalences de 0 à 31 % de VM sous pergolide et de 0 à 69 % sous cabergoline [4, 8, 9].

Concernant le benfluorex, une étude a comparé un groupe de diabétiques antérieurement exposé au benfluorex à un groupe de diabétiques non exposé, appariés avec score de propension [10]. La prévalence des fuites aortiques est de 19,8 % et celle des fuites mitrales de 19,4 % chez les diabétiques exposés au benfluorex contre respectivement 4,7 % et 9,6 % chez des diabétiques témoins. Le risque de VM graves sous benfluorex, correspondant aux patients hospitalisés ou opérés pour fuite valvulaire, est estimé par l'étude française de la Caisse nationale d'Assurance maladie. La prise de benfluorex chez les diabétiques, d'après ce travail, est associée à un risque multiplié par 3 d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire et par 4 de remplacement valvulaire [11].

Il n'a jamais été décrit d'apparition de VM après interruption du traitement. En revanche, les diagnostics tardifs de VM initialement méconnues à distance de l'exposition ne sont pas rares, d'où l'importance de l'interrogatoire [1]. Il existe une relation entre la durée d'exposition et le risque de survenue d'une VM, bien documentée pour la fenfluramine [4], le benfluorex [10, 11], la cabergoline et le pergolide [8]. Il est admis qu'une durée d'exposition < 3 mois confère un risque très faible [1]. Cependant, la constitution de lésions valvulaires peut être rapide (quelques mois) et, à l'inverse, des patients exposés de nombreuses années en continu ne développent pas de VM. Ainsi, d'autres facteurs sont associés au risque de développer une VM comme le sexe féminin, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme et un indice de masse corporelle bas [7, 12]. D'éventuelles prédispositions génétiques pourraient favoriser leur apparition [1].

### Que sait-on de l'histoire naturelle ?

Nous ne disposons que de très peu d'éléments sur l'histoire naturelle des VM. Concernant les fenfluramines, un travail incluant 1 020 patients, avec un suivi moyen échographique de 30 mois, rapporte 63 % de stabilisation, 22 % d'amélioration et 15 % d'aggravation pour les fuites aortiques, et 47 % de stabilisation, 25 % d'amélioration et 28 % d'aggravation pour les fuites mitrales [13]. L'étude REFLEX de suivi longitudinal est en cours en France chez des patients exposés au benfluorex, mais les résultats ne seront connus qu'en 2017.

Dans l'étude REGULATE [7], après une période d'exposition relativement courte d'une année au benfluorex, il n'y a pas de forme de VM sévère évoluant sur quelques mois, mais cette étude comportait un nombre limité de patients. Les patients présentant une VM sous benfluorex, justifiant une hospitalisa-

tion, sont décrits dans la cohorte de la CNAM [11]. Des calculs effectués à partir de cette cohorte ont conduit à estimer le nombre moyen de décès et d'hospitalisations pour valvulopathie liée à la prise de benfluorex respectivement à 1 300 et 3 100 au cours d'une période de commercialisation de 33 ans [14].

### Sur quelles données retenir le diagnostic ?

#### >>> Les données cliniques

Les populations de VM les mieux caractérisées sur le plan clinique sont celles liées à la prise d'anorexigènes ou d'agonistes dopaminergiques. Les patients exposés aux anorexigènes sont le plus souvent des femmes d'âge moyen 40 ans pour les fenfluramines et 60 ans pour le benfluorex. L'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle sont fréquents [1]. Les patients parkinsoniens exposés aux agonistes dopaminergiques sont logiquement plus âgés (73 ans en moyenne).

Sur le plan fonctionnel, les VM, en majorité de bas grade, sont souvent pauci-symptomatiques. Le diagnostic est évoqué devant la découverte d'un souffle ou d'une atteinte valvulaire à l'échographie qui n'étaient pas connus avant la prise du médicament valvulotoxique. Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques : le plus typique est la dyspnée d'effort, des palpitations sont possibles. La VM peut aussi être révélée par une complication inaugurale, notamment un œdème aigu pulmonaire. L'examen clinique peut objectiver un souffle d'insuffisance valvulaire, beaucoup plus rarement de sténose valvulaire. Néanmoins, la valvulopathie est parfois silencieuse à l'auscultation, en particulier chez les obèses ou en cas de fuite minime.

#### >>> L'échocardiographie

L'échographie cardiaque est l'examen clé du diagnostic. Ce dernier est

## I Revues générales

parfois difficile car les signes échographiques peuvent être minimes et non spécifiques, les fuites minimes isolées sans atteinte morphologique identifiable en échographie étant fréquentes [1, 12]. Une VM est classiquement caractérisée à l'écho [1, 4, 15] par un épaississement valvulaire mitral et/ou aortique, un épaississement de l'appareil sous-valvulaire mitral, une rigidité valvulaire, un mouvement restrictif systolo-diastolique des valves aortique et/ou mitrale et parfois

tricuspide, avec comme conséquence essentielle un défaut de coaptation valvulaire parfois visible entraînant une fuite (**fig. 2 et 3**), plus rarement une sténose valvulaire. Des calcifications valvulaires sont possibles.

Il est très rare d'avoir la séquence : échographie de référence normale, exposition à un médicament agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>2B</sub> et mise en évidence ultérieure d'une atteinte valvulaire typique. Le plus

souvent, l'écho de référence manque. Une double ou triple atteinte valvulaire "restrictive" dans un contexte d'exposition à un médicament valvulotoxique renforce la présomption diagnostique. Ces anomalies peuvent être mieux visualisées en échographie transœsophagienne. Les atteintes frustes (**fig. 4**), dans lesquelles la "restriction" se traduit en réalité par un simple défaut de coaptation centrale des feuillets valvulaires, sont fréquentes. Ainsi, une fuite aortique centrale isolée sans



**Fig. 2 :** Insuffisance mitrale en ETO chez une patiente de 49 ans, obèse, exposée pendant 6 ans au benfluorex. À gauche, rétraction des valves mitrales et défaut de coaptation. À droite, volumineuse insuffisance mitrale.



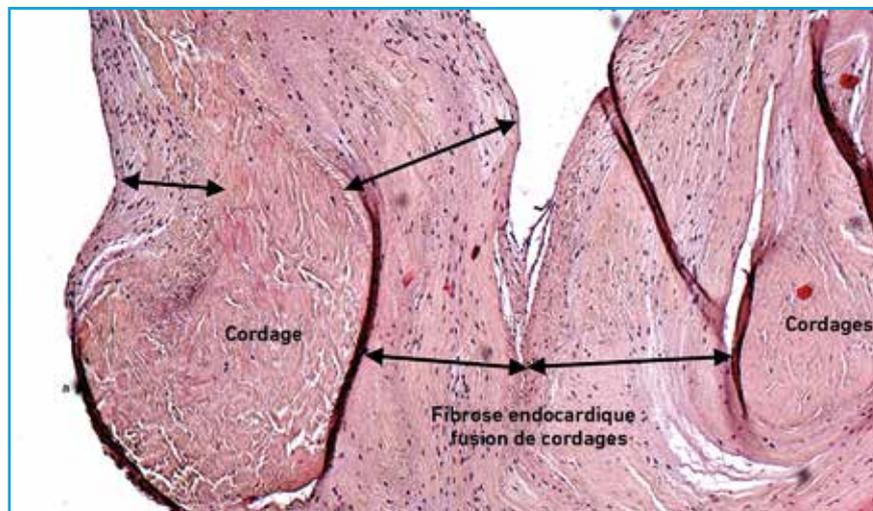
**Fig. 3 :** Insuffisance aortique sévère chez une patiente exposée plusieurs années au benfluorex. À gauche, échocardiographie transthoracique, incidence parasternale gauche grand axe centrée sur les sigmoïdes aortiques. On note un discret épaississement des valves et un hiatus diastolique (défaut de coaptation des sigmoïdes). À droite, fuite aortique centrale en Doppler couleur avec diamètre du jet à l'origine mesuré à 6 mm.



**Fig. 4 :** Mme C., 50 ans, aucun antécédent, exposée pendant 5 ans au benfluorex. Forme fruste : pas d'atteinte anatomique à l'écho, mais fuite aortique centrale évocatrice compte tenu du contexte.



**Fig. 5 :** Aspect macroscopique d'une valve mitrale médicamenteuse à gauche (engainement harmonieux de la valve et de l'appareil sous-valvulaire) et d'une valve rhumatismale à droite (aspect irrégulier de la surface valvulaire avec présence de nodules).



**Fig. 6 :** Examen histologique des cordages au cours d'une valvulopathie médicamenteuse. L'appareil sous-valvulaire est sévèrement atteint : il existe une épaisse fibrose endocardique entourant le centre collagène du cordage qui reste compact et n'est pas dégénératif. Cette épaisse fibrose fusionne deux cordages (iconographie du Pr Patrick Bruneval).

anomalie valvulaire évidente en écho chez un patient exposé est évocatrice de VM (**fig. 4**). L'échocardiographie Doppler permet aussi de quantifier la sévérité de la valvulopathie et d'estimer le niveau des pressions artérielles pulmonaires.

### >>> L'anatomopathologie

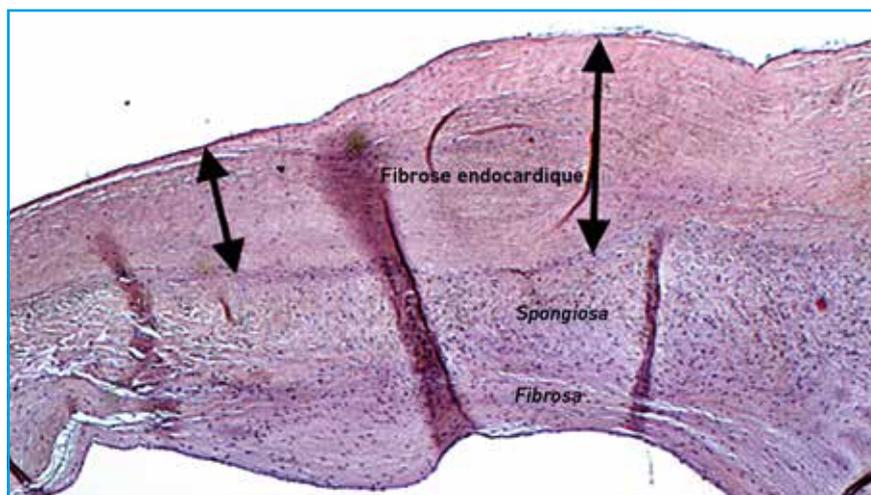
L'examen anatomopathologique, lorsqu'il est pratiqué, apporte des arguments précieux au diagnostic. L'aspect macroscopique [2] montre un appareil valvulaire recouvert d'un enduit fibreux épais, homogène, raccourcissant et fusionnant les cordages mitraux, d'aspect succulent (**fig. 5 et 6**). Les lésions microscopiques sont caractérisées par une fibrose dense, non inflammatoire, localisée à la surface endocardique des valves, responsable d'un épaissement, d'une rigidité valvulaire et d'un défaut de coaptation provoquant une insuffisance valvulaire dite restrictive, de sévérité très variable (**fig. 7**). Cette fibrose respecte l'architecture valvulaire.

Plus rarement, une sténose valvulaire est observée [1]. Il n'est pas rare de noter des fusions commissurales, le plus souvent incomplètes, et parfois des calcifications associées. L'activité accrue des cellules valvulaires interstitielles entraîne une production excessive de matrice extra-

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Il est important de connaître les médicaments potentiellement inducteurs de valvulopathies (méthysergide, ergotamine, fenfluramine, dexfenfluramine, pergolide, cabergoline, benfluorex). La physiopathologie de cette atteinte valvulaire passe par un effet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> cardiaques.
- Quand un patient est atteint d'une valvulopathie restrictive ou de fuites valvulaires de cause inconnue, il faut évoquer une origine médicamenteuse et donc rechercher une exposition, même ancienne, à une substance valvulotoxique.
- L'échographie cardiaque est l'examen diagnostique clé permettant d'objectiver l'atteinte anatomique restrictive. Néanmoins, les formes frustes sont fréquentes (fuites centrales mitrale ou aortique isolées) et les formes plus rares avec sténose associée sont à connaître.
- Le pronostic et la prise en charge de ces valvulopathies médicamenteuses dépendent de l'importance, de la tolérance fonctionnelle et du retentissement de la valvulopathie.



**Fig. 7 :** Atteinte valvulaire mitrale médicamenteuse. L'architecture de la valve est conservée avec préservation de la *fibrosa* et de la *spongiosa*. L'endocarde sur le versant auriculaire gauche est nettement épaissi par une fibrose dense peu cellulaire (flèches). Cette fibrose endocardique est isolée sans lésions associées : pas de dissociation myxoïde de la *fibrosa* qui aurait traduit des lésions dégénératives ; pas de néovaisseaux ni d'inflammation, ni de mutilation de l'architecture de la valve qui auraient traduit des lésions cicatricielles rhumatismales (iconographie du Pr Patrick Bruneval).

cellulaire ou fibrose composée de glycosaminoglycanes (GAG) et de collagène (fig. 6). Cette matrice, à la différence du rhumatisme articulaire aigu (RAA), respecte l'architecture valvulaire et forme un dépôt focal ou diffus au niveau de la surface de l'endocarde [1].

### Quels sont les diagnostics différentiels ?

Les atteintes carcinoïdes, les cardiomyopathies ischémiques et dilatées avec restriction valvulaire mitrale et l'endocardite de Libman-Sacks ne posent

pas réellement de difficulté diagnostique. L'atteinte valvulaire rhumatismale est plus problématique (fig. 5). On recherche systématiquement un véritable antécédent de RAA (et non un équivalent non probant comme des "angines à répétition") et un antécédent de souffle cardiaque avant l'exposition. L'atteinte rhumatismale est le plus souvent mitro-aortique, comportant presque toujours un certain degré de fusion commissurale et d'importants remaniements valvulaires, avec parfois des calcifications florides, surtout dans les formes de la soixantaine.

La découverte d'une atteinte valvulaire "d'allure rhumatismale" chez un patient exposé à un médicament valvulotoxique, sans aucun antécédent valvulaire ou de RAA connu, fait évoquer en priorité une VM compte tenu de la rareté du RAA en France depuis les années cinquante. En effet, aujourd'hui, la fréquence de tels antécédents dans notre pays est faible et devient négligeable chez les personnes nées en France après 1960 [1, 4]. Sur le plan anatomopathologique, l'aspect des lésions diffère entre VM et atteinte rhumatismale : la fibrose dans le RAA ne respecte pas l'architecture valvulaire et il y a habituellement des infiltrats inflammatoires non notés dans les VM. Le problème le plus difficile concerne les fuites "physiologiques", qui correspondent à des régurgitations négligeables sur le plan hémodynamique et sans anomalie valvulaire, observées chez des sujets normaux.

Les insuffisances mitrales et tricuspides "physiologiques" sont fréquentes quel que soit l'âge alors que les insuffisances aortiques "physiologiques" sont très rares avant l'âge de 60 ans. Une étude [10] a rapporté, chez des diabétiques témoins d'âge moyen 65 ans, une fréquence des insuffisances aortiques légères de 4,7 % et des insuffisances mitrales légères de 9,6 % contre respectivement 19,8 % et 19,4 % chez des diabétiques appariés exposés au benfluorex. Cela signifie que, pour une insuffisance valvulaire aortique isolée même minime, chez un

patient ou une patiente exposés d'âge moyen 64 ans, la probabilité que cette fuite soit due à une toxicité médicamenteuse est élevée. Ainsi, devant la constatation d'une fuite aortique inexpliquée, il faut aujourd'hui systématiquement rechercher une exposition à une substance valvulotoxique.

### Quelle prise en charge proposer ?

Les patients qui ont été exposés plus de 3 mois à un médicament responsable de VM devraient être examinés et bénéficier d'une échocardiographie. S'il n'y a pas de valvulopathie, aucun suivi n'est nécessaire si l'exposition est interrompue car il n'y a pas de risque d'apparition retardée [1]. En cas de VM légère à modérée, un suivi initial annuel est conseillé. Il peut être intensifié ou relâché en fonction de l'évolution. En cas de VM sévère, un traitement chirurgical sera discuté "au cas par cas". Les indications opératoires sont basées sur les recommandations internationales habituelles qui ne considèrent pas cette étiologie de manière spécifique. Le geste chirurgical est le plus souvent un remplacement valvulaire mitral et/ou aortique parfois associé à un geste sur la tricuspide, ce type de lésion valvulaire du cœur gauche se prêtant plutôt mal à un geste chirurgical conservateur. Si une surveillance médicale d'une VM sévère est décidée, cette dernière sera régulière et rigoureuse, par exemple semestrielle.

### Conclusion

Une exposition de plus de 2 ou 3 mois à un médicament valvulotoxique doit conduire à rechercher une VM.

Inversement, toute valvulopathie restrictive ou toute fuite aortique inexpliquée conduit à rechercher une exposition à un médicament inducteur de VM. L'examen clinique est peu performant. Le diagnostic repose sur les données échocardiographiques et sur l'anatomopathologie quand cette dernière est disponible. De nouveaux médicaments pourraient potentiellement induire des VM. Il est donc important de connaître les médicaments valvulotoxiques, de garder une vigilance clinique vis-à-vis des VM et de rechercher *in vitro* les effets valvulaires de tout nouveau médicament ayant une action potentiellement agniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> avant sa mise sur le marché.

### BIBLIOGRAPHIE

- JOBIC Y, ANDREJAK M, LE VEN F *et al.* Valvulopathies médicamenteuses in Cardiopathies valvulaires de l'adulte, éd. Lavoisier Médecine, 297-305.
- CONNOLLY HM, CRARY JL, MCGOON MD *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1997;337:581-588.
- ROTHMAN RB, BAUMANN MH, SAVAGE JE *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 2000;102:2836-2841.
- BHATTACHARYYA S, SCHAPIRA AH, MIKHAILIDIS DP *et al.* Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet*, 2009;374:577-585.
- FRACHON I, ETIENNE Y, JOBIC Y *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*, 2010;5:e10128.
- SCHADE R, ANDERSON F, SUISSA S *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 2007;356:29-38.
- DERUMEAUX G, ERNANDE L, SERUSCLAT A *et al.* Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2012;7:e38273.
- JICK H, VASILAKIS C, WEINRAUCH LA *et al.* A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 1998;339:719-724.
- VAN CAMP G, FLAMEZ A, COSYNS B *et al.* Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 2004;363:1179-1183.
- TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, MARÉCHAUX S *et al.* Increased risk of left heart valve regurgitation associated with benfluorex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. *Circulation*, 2012;126:2852-2858.
- WEILL A, PAÏTA M, TUPPIN P *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010;19:1256-1262.
- TRIBOUILLOY C, MARÉCHAUX S, JOBIC Y *et al.* Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a multicenter prospective study. *Eur Heart J*, 2013;34:3580-3587.
- DAHL CF, ALLEN MR, URIE PM *et al.* Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med*, 2008;6:34.
- FOURNIER A, ZUREIK M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012;21:343-351.
- TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, ANDRÉJAK M. How can benfluorex-related heart valve disease be identified by echocardiography? *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:489-492.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.