REVUES GÉNÉRALES
Valvulopathies

Les valvulopathies au benfluorex : histoire d'un glissement étiologique et sémiologique

RÉSUMÉ : Depuis les années cinquante, on assiste à l'extinction du RAA qui était la première cause du rétrécissement aortique et des valvulopathies mitrales sténosantes et/ou fuyantes. La mise sur le marché des anorexigènes à partir des années soixante et le développement concomitant de l'écho-Doppler cardiaque à partir des années quatre-vingt ont contribué à une confusion historique entre les valvulopathies médicamenteuses d'incidence croissante et les valvulopathies rhumatismales devenues rares chez les métropolitains.

Le benfluorex (Mediator) induit essentiellement des fuites valvulaires avec fibrose des feuillets valvulaires, rétraction et fusion des cordages mais aussi des sténoses. L'insuffisance aortique centrale, minime à modérée sur valve tricuspide, est la signature la plus fréquente de l'exposition au benfluorex. Cependant, le benfluorex induit aussi des valvulopathies graves nécessitant des remplacements valvulaires souvent multiples.

Sur le plan anatomique, la fusion commissurale n'est plus la signature exclusive des valvulopathies rhumatismales. Elle est ainsi trouvée régulièrement lors des remplacements valvulaires mitraux avec preuve anatomopathologique de l'étiologie toxique. Un processus d'indemnisation (ONIAM) est accessible à tous les patients exposés au benfluorex et ayant une valvulopathie et/ou également une HTAP.

→ **P.V. ENNEZAT, Y. JOBIC, S. MARECHAUX, C. TRIBOUILLOY**
CHU de Grenoble et membre du collège benfluorex de l'ONIAM, CHU de BREST.
Groupement des Hôpitaux de l'Université catholique de Lille et CHU d'AMIENS.

Avec la diffusion des antibiotiques, le rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou maladie de Bouillaud (critères diagnostiques de Jones) disparaissait des services de Pédiatrie français à partir des années cinquante jusqu'à devenir une maladie considérée comme "virtuelle" dans les années quatre-vingt-dix. En phase aiguë, le RAA peut être responsable (50 % chez l'enfant et 33 % chez l'adulte) de fuites mitrales "endocarditiques" avec dilatation annulaire, élongation de cordages et prolapsus du feuillet antérieur, ainsi que de myopéricardites. Les anomalies valvulaires disparaissent dans environ 2/3 des cas.

En l'absence d'antibioprophylaxie, après des accès répétés de RAA, la sténose mitrale devient prévalente chez l'adulte avec épaississement des feuillets, fusions commissurales, rétraction et fusion des cordages et enfin calcifications (***fig. 1***). La maladie aortique, souvent sténosante et fuyante, est très fréquemment associée à une maladie mitrale. La sténose tricuspide et l'insuffisance aortique (IA) rhumatismale pure

FIG. 1 : Valve mitrale rhumatismale avec calcifications, fusions commissurales et épaississement des cordages (photographie : Dr Atef Ben Youssef, Chirurgie Cardio-thoracique, CHU Abderrahmen Mami de l'Ariana, Tunisie).

Revues Générales
Valvulopathies

isolée sont très rares. **Il est important de souligner que l'arthrite réactionnelle post-streptococcique n'est pas associée à un risque accru de valvulopathie.**

La commercialisation des anorexigènes

Les propriétés anorexigènes de la norfenfluramine (métabolite actif des fenfluramines comme du benfluorex, dérivés de l'amphétamine) ont été démontrées chez le rat dès 1974 [1, 2] ; la fenfluramine (Pondéral, Pondimin) et son isomère dextrogyre la dexfenfluramine (Isoméride, Redux) sont commercialisées dans le monde à partir des années soixante.

Des cas, puis des séries d'HTAP associées aux fenfluramines faisant écho à "l'épidémie" d'HTAP sous aminorex en 1970, sont rapportés dès 1981. En 1997, un an après la mise du Redux sur le marché américain, Heidi Connolly publie une série de 24 patientes traitées par fenfluramine (associée à la phentermine) et atteintes de valvulopathies droites et/ou surtout gauches, inhabituelles, parfois sévères, nécessitant des remplacements valvulaires [3]. Les aspects échographiques sont proches de ceux des valvulopathies tricuspidiennes associées aux syndromes carcinoïdes avec un épaississement et une restriction des feuillets valvulaires, un épaississement et un raccourcissement des cordages et **d'éventuelles fusions commissurales** (***fig. 2***). Ces aspects sont similaires à ceux des valvulopathies médicamenteuses rapportées depuis les années soixante-dix après exposition aux dérivés de l'ergot de seigle (méthysergide). L'anatomopathologie montre des plaques de fibrose endocardique associées à une architecture valvulaire intacte. Un cas de cardiopathie restrictive par fibrose endocardique est rapporté chez une jeune femme de 35 ans traitée par l'association fenfluramine-phentermine [4]. L'étude cas-contrôles de Khan *et al.* démontre une association très forte entre la présence de fuites valvulaires, selon les critères d'imputabilité de la *Food and Drug Administration* (fuites aortiques légères à sévères et/ou mitrales modérées à sévères), et l'utilisation d'anorexigènes avec un *odds ratio* (OR) de 22,6 (22,7 % *versus* 1,3 %) [5]. La valvulotoxicité de la norfenfluramine est médiée par les récepteurs à la sérotonine $5HT_{2B}$, stimulant une prolifération de fibroblastes avec production de collagène et de glycosaminoglycans au niveau des valves [6]. Les fenfluramines seront retirées du marché mondial en 1997.

En France, c'est essentiellement le risque d'HTAP après exposition à la dexfenfluramine (Isoméride) (OR = 23,1), démontré par l'étude cas-témoin IPPHS publiée dans le *NEJM* en 1996, qui marque les esprits [7].

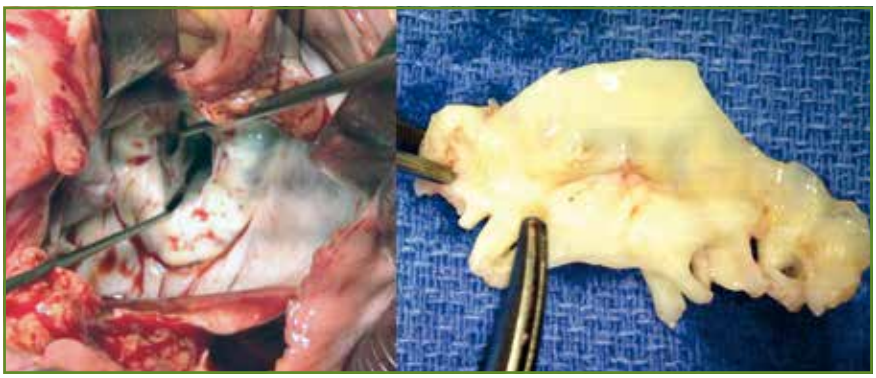


Fig. 2 : Vue opératoire et valve mitrale explantée chez une patiente âgée de 69 ans exposée à l'Isoméride (dexfenfluramine) et au Gynergène, opérée d'un remplacement valvulaire mitral pour un rétrécissement mitral serré associé à une fuite mitrale. Notez les fusions commissurales.

L'épidémiologie des valvulopathies associées à la commercialisation du benfluorex

Le benfluorex (Mediator) est commercialisé en 1976 en France et sera prescrit jusqu'à son retrait en novembre 2009 à près de 5 millions de patients pour un diabète de type 2, un syndrome métabolique, une hypertriglycéridémie ou pour obtenir une perte de poids. Un cas d'IA associée à la prise de benfluorex est signalé en 1999 au centre de pharmacovigilance par Georges Chiche (Marseille). La même année, l'équipe de Simonneau signale un cas d'HTAP sous benfluorex ayant nécessité une greffe pulmonaire. En 2003, un cas d'atteinte plurivalvulaire nécessitant un double remplacement valvulaire chez une femme de 50 ans après 12 mois de prise intermittente de benfluorex est publié par une équipe espagnole [8]. Suivront des publications de cas isolés sévères puis, à partir de 2009, de séries de cas et de cohortes cas-témoins ou exposés/non exposés qui permettront de démontrer un lien statistique entre la survenue de valvulopathies restrictives inexpliquées et la prise de benfluorex. Ainsi, Gilbert Habib [9] retrouve, parmi 47 cas marseillais de valvulopathies restrictives prises en charge entre 2003 et 2009, 35 (74 %) patients exposés au benfluorex (en association avec d'autres anorexigènes dans 60 % des cas) avec une atteinte mitro-aortique chez 27 patients (57 % des cas).

L'étude cas-témoins d'Irène Frachon (n = 27-54 respectivement) montre que les IM inexpliquées sont associées à l'utilisation de benfluorex avec un OR ajusté de 17,1 [10]. Alain Weill de la CNAM démontre que **la prescription de benfluorex en 2006 chez**

43 004 patients diabétiques comparés à 1 005 129 patients diabétiques non exposés multiplie le risque d'hospitalisation pour valvulopathie par 3,1 les 2 années suivantes (2007-2008) ainsi que le risque de chirurgie valvulaire par 3,9 [11]. Les risques relatifs sont très significatifs mais sous-estimés, les patients dits "non exposés" pouvant avoir été exposés au benfluorex avant 2006. Par ailleurs, l'étude suggère un effet dose-dépendant avec un RR de 2,1 (hospitalisation pour insuffisance cardiaque valvulaire) au-dessous de 41 g de benfluorex (273 comprimés de Mediator) et de 3,6 au-dessus de 41 g [11].

L'étude REGULATE randomise 615 patients diabétiques benfluorex *versus* pioglitazone. Au bout d'un an, une IA légère émerge chez 14 % des patients sous benfluorex *versus* 1 % des patients sous pioglitazone (OR = 15,5) [12]. L'étude multicentrique transversale menée par Christophe Tribouilloy démontre, sur 376 patients diabétiques sans antécédent valvulaire exposés au benfluorex pendant plus de 3 mois et comparés à 376 patients diabétiques non exposés, une plus grande fréquence de fuites valvulaires (grades 1 à 3) associée au benfluorex (OR = 5,3 pour l'IA ; OR = 2,4 pour l'IM et OR = 3,5 pour les doubles fuites mitro-aortiques) [13]. Dans la cohorte appariée (293 *versus* 293 patients), l'OR est de 4,2 pour les IA grades 1-2 et de 14,8 pour les grades 3 ; de 1,9 pour les IM grades 1-2 et de 5,6 pour les IM grades 3 [13]. **Il faut souligner que cette étude sous-estime la fréquence des fuites moyennes ou sévères qui, faisant l'objet d'un suivi préalable, sont exclues.**

Diagnostic des valvulopathies induites par le benfluorex

>>> **Les preuves de prescriptions** (médecin généraliste, endocrinologue, gynécologue…) ne sont pas toujours faciles à obtenir : retraite, décès ou réticences des praticiens, changement de logiciels des pharmacies, antériorité à la CPAM inférieure à 3 ans, etc. Alors que l'émergence d'une fuite valvulaire lors d'une exposition au benfluorex est quasi spécifique de l'atteinte médicamenteuse (modèle REGULATE), la constatation d'une valvulopathie après l'initiation d'un traitement par benfluorex sans échographie cardiaque préalable (cas le plus fréquent) nécessite une approche diagnostique multiparamétrique.

>>> **Les tableaux cliniques** se présentent avec un large éventail de gravité, de la dyspnée modérée souvent mise sur le seul compte de l'obésité ou de l'âge aux œdèmes aigus du poumon sévères souvent attribués aux seules poussées hypertensives, au diabète et aux comorbidités. L'auscultation n'est pas toujours rentable. Une hypertension pulmonaire précapillaire, postcapillaire ou mixte doit être systématiquement recherchée devant une dyspnée inexpliquée.

>>> **Les descriptions échographiques :** en raison de la surcharge pondérale fréquente, l'analyse échographique est souvent difficile et la sévérité des valvulopathies peut être sous-estimée, cette dernière étant souvent le résultat de l'addition de plusieurs fuites valvulaires. Il est important de rappeler que l'échographie n'est pas une analyse anatomopathologique. Les cardiologues avant 2009 concluent fréquemment à un aspect "rhumatismal" devant le caractère restrictif des valvules, sans aucun argument anamnestique durant l'enfance ou la grossesse. Le caractère hyperéchogène des valvules lié à la fibrose est parfois interprété à tort comme des calcifications alors qu'il n'y a pas de cône d'ombre. **L'IA centrale isolée, sur une valve aortique tricuspide – légère ou modérée, sans anomalie décelable, sans dilatation significative de la racine aortique ni calcification valvulaire – est la signature la plus fréquente de l'exposition au benfluorex** (***fig. 3***). Parfois, lorsque la perméabilité

Fig. 3 : "Signature" la plus fréquente de l'atteinte médicamenteuse de la valvule aortique : fuite aortique centrale sur une valve tricuspide après 5 années d'exposition au Mediator ; ce n'est que l'échographie transœsophagienne (**images à droite**) qui révèle le caractère restrictif et l'épaississement discret des *cusps*. Cet exemple illustre les données de Tribouilloy *et al.*, publiées dans l'*European Heart Journal* en 2013, qui montrent que les atteintes valvulaires sont souvent discrètes et que les atteintes typiques ne sont retrouvées que chez environ 7 % des patients exposés au benfluorex.

Revues Générales
Valvulopathies

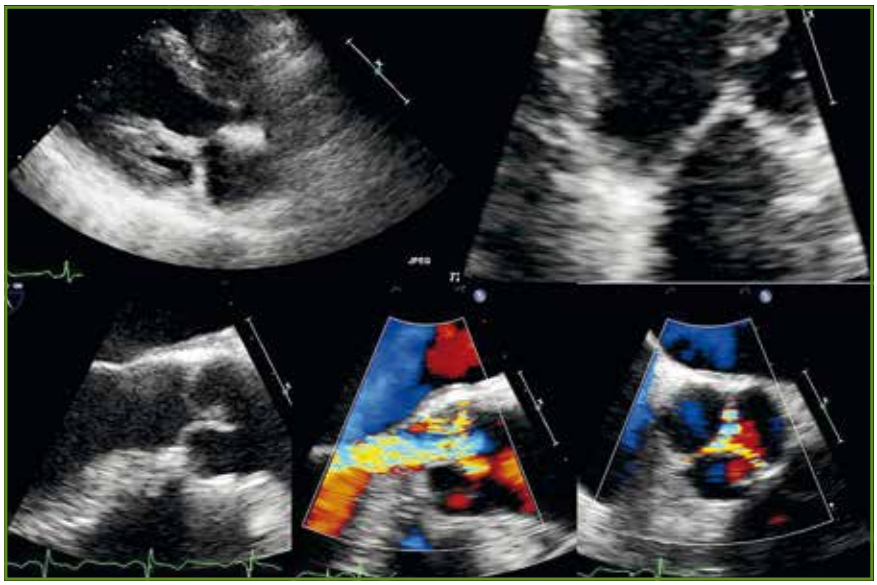


Fig. 4 : Atteinte mitro-aortique sévère après 6 années d'exposition au Mediator chez un homme âgé de 53 ans ayant nécessité un remplacement valvulaire aortique par valve mécanique Carbomedics n° 23. À noter la rétraction majeure de l'appareil valvulaire mitral associé à une fuite de grade 1.

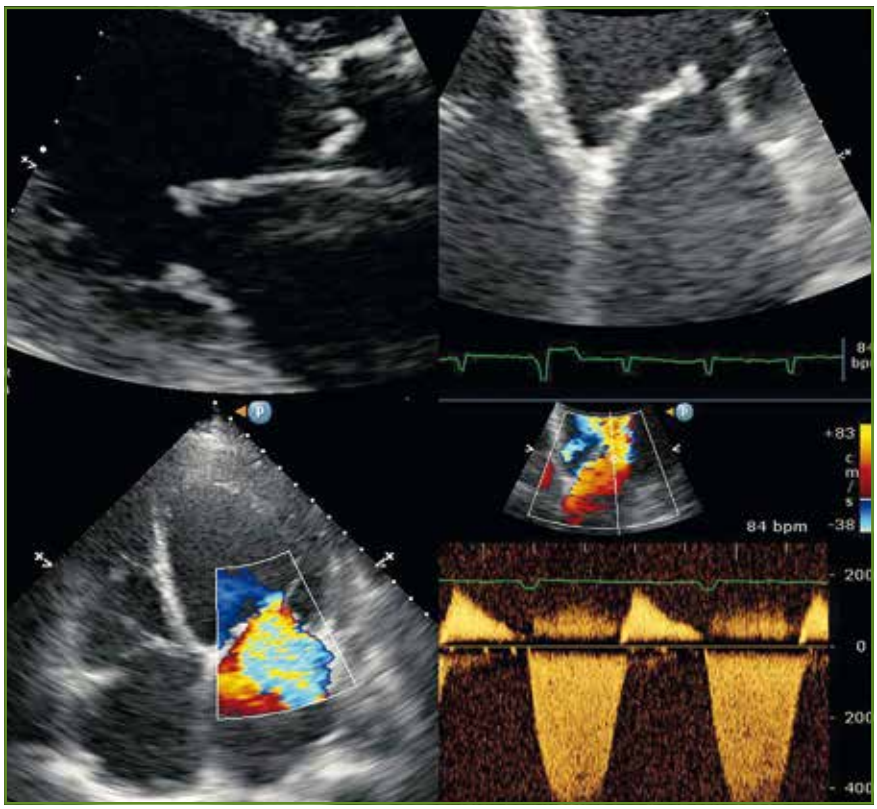


Fig. 5 : Insuffisance mitrale restrictive sévère compliquée d'une insuffisance cardiaque congestive avec dysfonction biventriculaire (FEVG 20 %) chez une patiente âgée de 56 ans, exposée au Mediator pendant 5 ans durant les années 80. Notez l'épaississement de la valvule aortique sans fuite.

aux ultrasons le permet ou lorsqu'une échographie transœsophagienne est indiquée, le caractère restrictif avec épaississement du bord libre des *cusps* et ouverture en dôme signe la valvulopathie induite par le benfluorex. Un gradient transvalvulaire aortique significatif (G moyen > 30 mmHg) peut être associé à la fuite et ne doit pas écarter le diagnostic de valvulopathie médicamenteuse.

Contrairement à la valvulopathie médicamenteuse, la sclérose valvulaire dégénérative est définie par un épaississement irrégulier sur le versant aortique ou du bord libre des *cusps*, avec de petites calcifications touchant souvent en premier lieu la sigmoïde aortique non coronaire ; les vélocités transvalvulaires sont < 2,5 m/s. Il s'agit du premier stade de la sténose aortique. La valve mitrale est plus aisée à analyser : le mouvement restrictif prédomine souvent sur le feuillet postérieur avec un aspect en "baguettes de tambour", les cordages sont parfois rétractés, épaissis et fusionnés avec des feuillets étirés (*tenting*) vers la pointe du ventricule gauche (***fig. 4 et 5***). L'IM peut être minime ou sévère, parfois c'est le caractère sténosant qui domine avec la présence de fusions commissurales. L'atteinte de la valve tricuspide est aussi décrite avec des aspects similaires aux syndromes carcinoïdes. Les atteintes plurivalvulaires ne sont pas rares (***fig. 5 et 6***).

Il est important de souligner que les étiologies peuvent se surajouter ; ainsi, des lésions liées à l'exposition au benfluorex peuvent par exemple se développer sur une valve bicuspide et des calcifications sur une valvulopathie médicamenteuse ou préexister. Dans l'étude REGULATE, des anomalies valvulaires (épaississement ou calcification) préexistent dans 50 % des cas à l'exposition au benfluorex et sont associées à un risque accru d'émergence de fuite valvulaire sous benfluorex (OR = 2,23). Il faut également

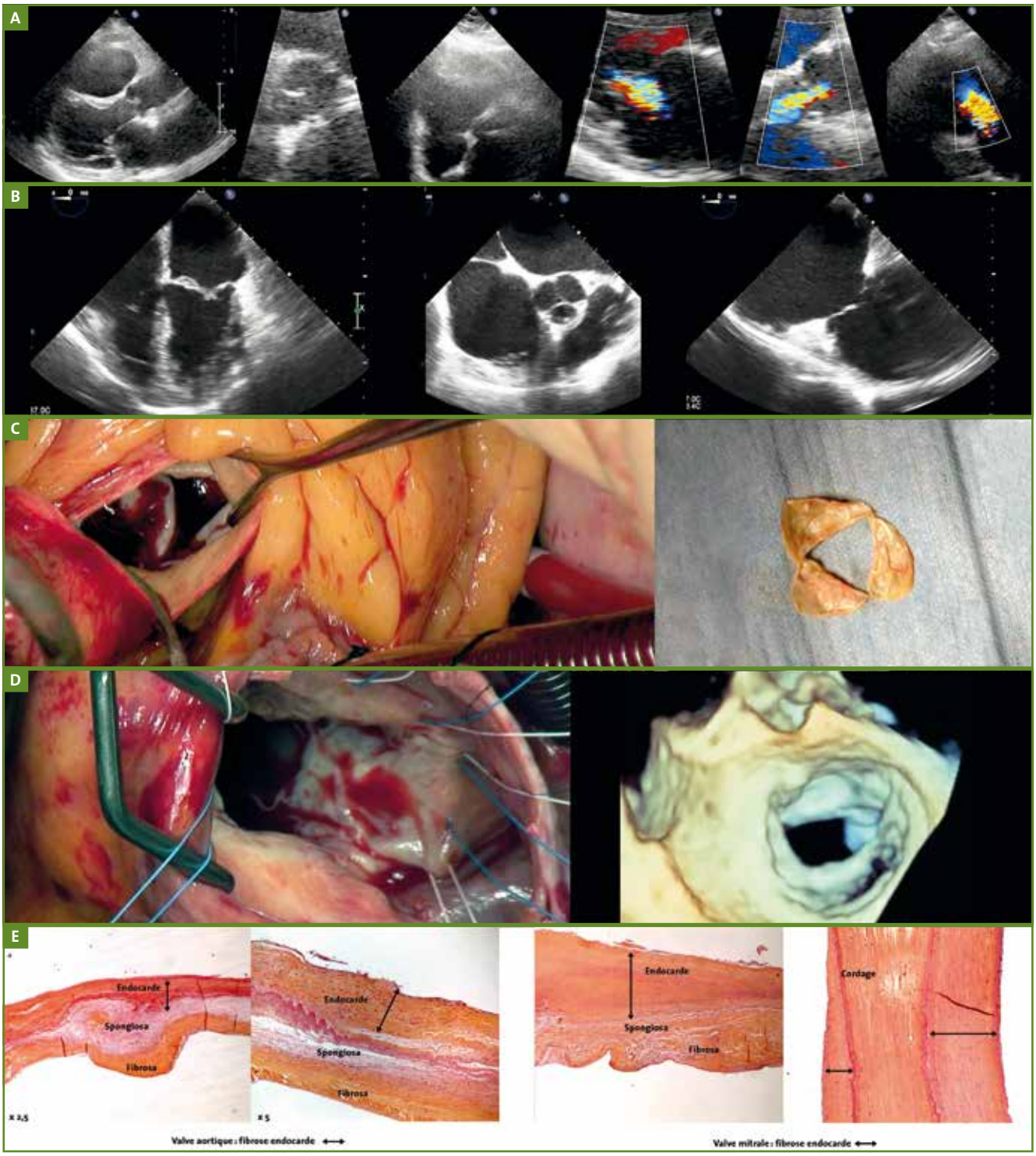


FIG. 6 : Atteinte mitro-aortique et tricuspide chez une patiente âgée de 66 ans obèse, exposée au Mediator durant 2 ans (**A :** vues transthoraciques ; **B :** vues transœsophagiennes). Notez le hiatus triangulaire central sur la vue petit axe de la valve aortique. Réalisation d'un remplacement valvulaire aortique (**C**) mitral (**D**) avec annuloplastie tricuspide (vues opératoires Dr Jean-Pierre Fleury, Chirurgie cardiaque, CHU de Grenoble). Décès de la patiente à J1 de l'intervention. Analyse anatomopathologique des valves confirmant l'étiologie médicamenteuse de la polyvalvulopathie (**E** : photographies Pr Patrick Bruneval, HEGP, Paris).

Revues Générales
Valvulopathies

rappeler que l'HTA, souvent incriminée pour causer des fuites aortiques, n'est pas significativement associée à la présence d'une IA [15].

On peut observer une discordance entre les symptômes et la sévérité des fuites, et c'est l'échographie d'effort qui permet de démasquer le caractère dynamique de la fuite, mitrale (***fig. 7***) et/ou son effet sténosant et l'hypertension pulmonaire d'effort. Le cathétérisme cardiaque droit de repos et d'effort confirme l'hypertension pulmonaire postcapillaire d'effort (***fig. 8***).

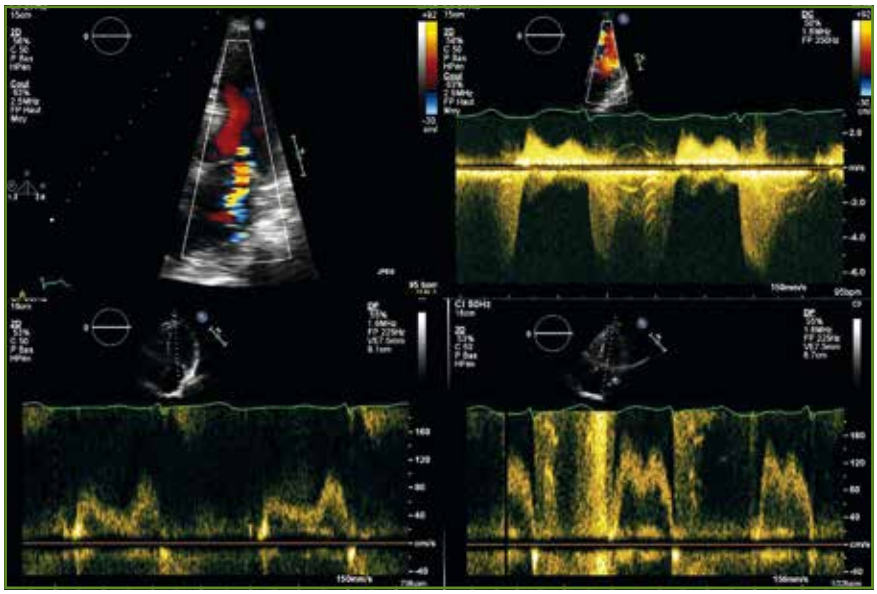


Fig. 7 : Illustration d'une insuffisance mitrale d'effort chez une patiente âgée de 68 ans essoufflée, avec une fuite mitrale restrictive minime au repos, après 10 ans d'exposition au Mediator. De façon concomitante, on observe une augmentation des pressions de remplissage à l'effort. La coronarographie est normale.

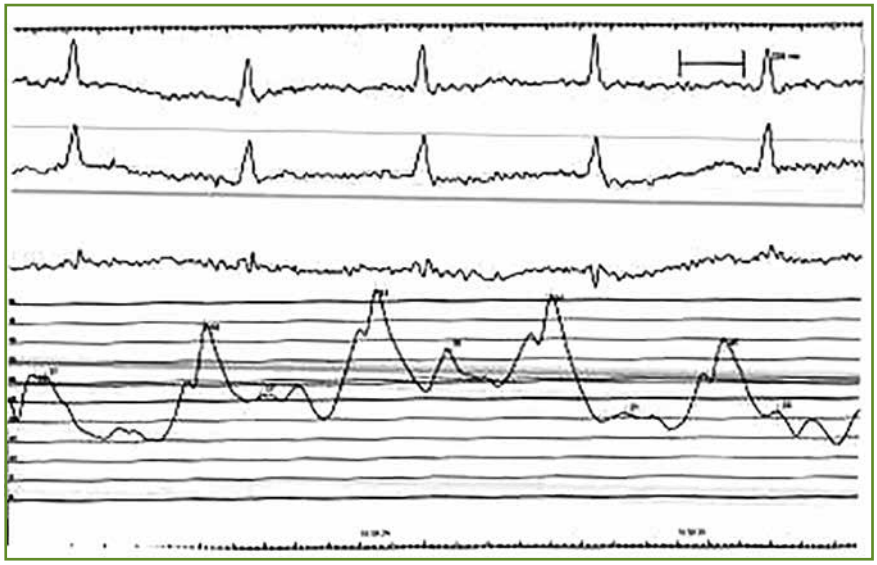


Fig. 8 : Courbe de cathétérisme cardiaque droit d'effort révélant chez une patiente âgée de 47 ans exposée à 7 ans de Mediator, atteinte d'une insuffisance aortique modérée, une hémodynamique normale au repos (PAP moyenne : 15 mmHg ; PAPO : 8 mmHg) et une hypertension pulmonaire (PAP moyenne : 41 mmHg) postcapillaire franche à 60 Watts (ci-dessus : courbe de la pression capillaire pulmonaire avec une moyenne à 34 mmHg avec une onde V à 53 mmHg) (Dr Philippe Hervé, Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson).

Il est important de souligner que les fuites valvulaires d'origine médicamenteuse peuvent régresser à l'arrêt de l'exposition, mais parfois les valvulopathies s'aggravent malgré l'arrêt du benfluorex.

>>> **Les descriptions chirurgicales :** les chirurgiens, souvent convaincus comme les cardiologues de l'étiologie rhumatismale implicitement admise, n'ont pas toujours été interpellés par ces aspects macroscopiques rhumatismaux-*like* jusqu'en 2010 (***fig. 9 et 2***). L'appareil valvulaire mitral est souvent plus altéré que ne le laisse pressentir l'échographie avec rétraction et fusion majeures des cordages, cibles privilégiées de cette toxicité. On observe aussi un épaississement des feuillets, parfois discret, ainsi que des fusions commissurales incomplètes avec aspect en entonnoir de la valve mitrale. La fibrose non inflammatoire, régulière, recouvrant valvules et cordages donne un aspect lisse, blanchâtre de l'ensemble de l'appareil valvulaire alors que dans l'étiologie rhumatismale avérée, l'architecture valvulaire est profondément remaniée avec calcifications exubérantes, épaississements marqués

Fig. 9 : Vue opératoire d'une valve mitrale explantée révélant des cordages raccourcis et épaissis chez une patiente âgée de 60 ans exposée au benfluorex durant 8 ans.

et volontiers asymétriques. La plastie aboutit le plus souvent à un échec rendant le remplacement valvulaire nécessaire. Parfois d'apparence normale, les sigmoïdes aortiques présentent un bord libre épaissi, "ourlé".

>>> **L'anatomopathologie est certes l'examen de référence mais il est rarement disponible (*fig. 6E*).** Les lésions anatomopathologiques sont marquées par une fibrose endocardique, non inflammatoire, de richesse variable en fibroblastes, sans néovascularisation marquée et qui, surtout, respecte l'architecture valvulaire, si bien qu'on reconnaît toujours les différentes tuniques de la valve (*fibrosa* et *spongieuse*) malgré cette fibrose. La fibrose endocardique engaine également les cordages. Lorsque les lésions de fibrose de valves et de cordages sont très développées, les valves peuvent être très épaissies, avec symphyse commissurale plus ou moins étendue et les cordages peuvent être fusionnés, rétractés. La valvulopathie toxique peut donc être confondue macroscopiquement avec une atteinte rhumatismale ; l'analyse histologique confirme que la fibrose endocardique est "pure", sans mutilation de l'architecture de la valve ni inflammation comme dans le RAA.

>>> **Le raisonnement épidémiologique :** en l'absence d'autres causes de valvulopathies restrictives et en l'absence de signes spécifiques échographiques ou anatomopathologiques de valvulopathies médicamenteuses, l'imputabilité repose sur la concordance de l'ensemble des études sus-citées ayant montré une association très forte entre l'exposition au benfluorex et le développement d'une valvulopathie. Par ailleurs, l'étude de Tribouilloy *et al.* [14] a démontré qu'un aspect échocardiographique évocateur de valvulopathies médicamenteuses était décelable chez 6,8 % des patients exposés de cette cohorte, majoritairement au niveau de l'appareil valvulaire mitral alors qu'un excès absolu de fuites de 18 % existe chez les patients exposés au benfluorex [13]. Ces aspects échocardiographiques évocateurs sont, par conséquent, absents chez plus de la moitié des patients ayant une fuite attribuable au benfluorex et davantage encore pour l'IA, plus difficile à analyser. On peut exprimer les rapports de risque publiés dans les différentes études en pourcentages attribuables par la formule (RR-1)/RR. **Indépendamment des signes spécifiques échographiques, on peut ainsi estimer, d'après ces données, la probabilité qu'une IA découverte chez un patient exposé au benfluorex sans antécédent de valvulopathie ou de souffle connu avant l'exposition soit attribuable au benfluorex à environ 75 %, et la probabilité d'une double fuite mitro-aortique à 80 %.** Par ailleurs, à partir de l'étude REGULATE, on peut estimer le nombre moyen de patients "à exposer" au benfluorex pour observer une fuite aortique émergente au bout d'un an (*number needed to harm*) à : 1/différence absolue de risques = 1/(risque sous benfluorex-risque sous pioglitazone) = 1/(14 %-1 %) = 7,7.

POINTS FORTS

- Dans le domaine de la pharmacovigilance, une alerte ne devrait jamais être négligée.
- De nombreuses valvulopathies restrictives sont attribuées à tort à un RAA malgré l'absence d'anamnèse probante. Même lorsqu'il est avéré mais traité, le RAA produit des valvulopathies séquellaires dans une minorité de cas. Tout comme le rétrécissement aortique rhumatismal, la pathologie mitrale rhumatismale est devenue une entité marginale dans les pays occidentaux. Toute valvulopathie restrictive ou IA centrale doit faire rechercher une cause médicamenteuse.
- Les tests à l'effort (échographie, cathétérisme cardiaque droit) sont indiqués lorsque les patients sont symptomatiques et que la sévérité des valvulopathies est modeste au repos.
- Des atteintes sévères nécessitant un remplacement valvulaire sont décrites après quelques mois d'exposition au benfluorex avec une morbi-mortalité sévère. Il est utile de recourir à une analyse histologique pour bien caractériser la fibrose valvulaire.

Conclusion

Plusieurs études concordantes montrent que le benfluorex, tout comme les fenfluramines dont il est dérivé, provoque des valvulopathies restrictives "rhumatismales-*like*". Réciproquement, toute valvulopathie (excepté le rétrécissement aortique calcifié) ou prothèse valvulaire, chez un patient ayant été exposé au benfluorex, doit faire évoquer une toxicité valvulaire médicamenteuse. Les signes échographiques spécifiques ne sont pas toujours décelables par étude transthoracique, et une fuite aortique isolée chez un patient exposé est en elle-même évocatrice.

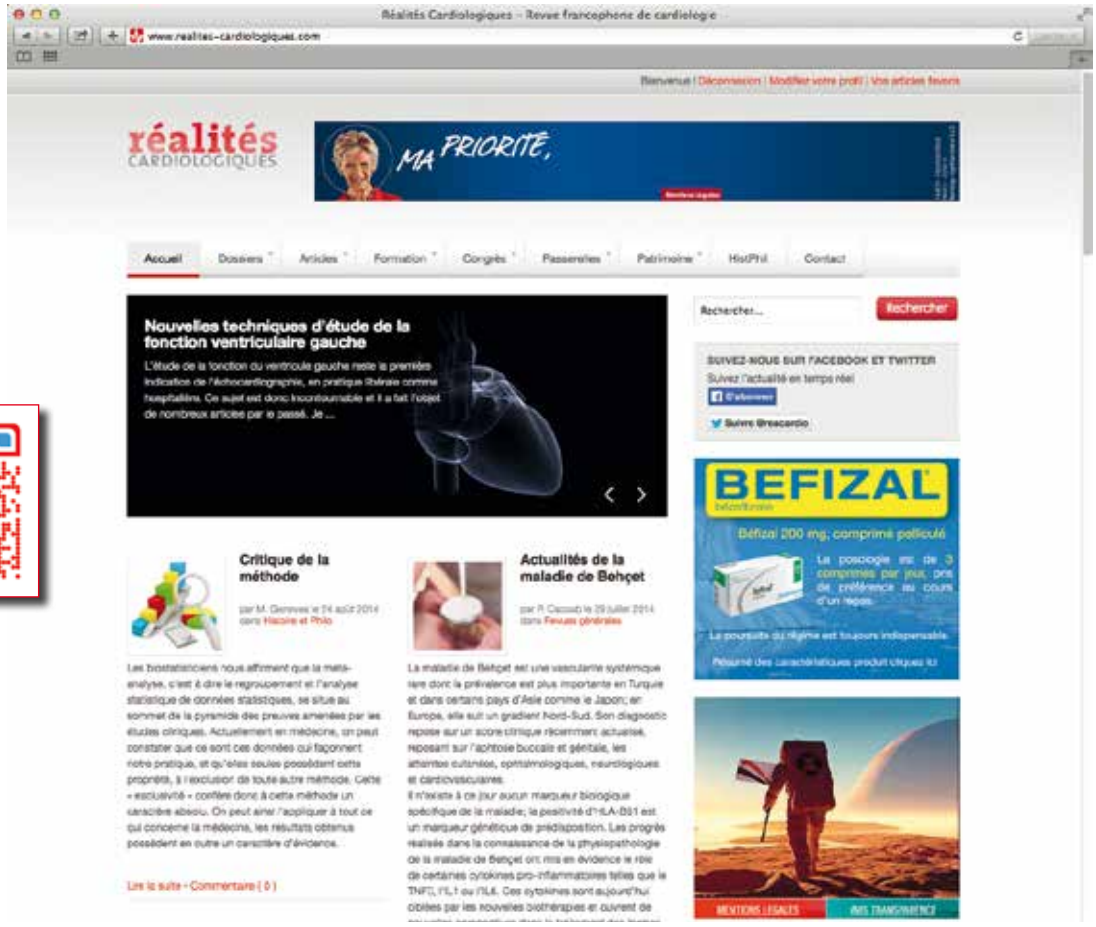
Une procédure gratuite d'indemnisation des valvulopathies iatrogènes au benfluorex, placée sous l'égide de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM), a été mise en place depuis 2011. Elle concerne toute valvulopathie et/ou HTAP iatrogène au benfluorex, sans seuil minimal de gravité.

Revues Générales
Valvulopathies

Bibliographie

1. Goudie AJ *et al.* Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine metabolite, norfenfluramine: an evaluation of its role in the actions of fenfluramine. *Psychopharmacologia*,1974; 38:67-74.
2. Opitz K. Tolerance and cross tolerance to the anorexigenic effect of appetite suppressants in rats. *Int J Obes*, 1978;2:59-68.
3. Connolly HM *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med,* 1997;337:581-588.
4. Fowles RE, Cloward TV, Yowell RL. Endocardial fibrosis associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1998; 338:1316.
5. Khan MA *et al.* The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med*, 1998;339: 713-718.
6. Rothman RB *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 2000;102:2836-2841.
7. Abenhaim L *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996;335:609-616.
8. Rafel RJ *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex. *Rev Esp Cardiol*, 2003;56:215-216.
9. Boudes *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular heart disease. *Eur J Echocardiogr,* 2011;12:688-695.
10. Frachon I *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*, 2010;5:e10128.
11. Weill A *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf,* 2010;19:1256-1262.
12. Derumeaux G *et al.* REGULATE trial investigators. Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2012;7:e38273.
13. Tribouilloy C *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.
14. Tribouilloy C *et al.* Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposd to benfluorex: a multicentre prospective study. *Eur Heart J*, 2013;34:3580-3587.
15. Palmieri V *et al.* Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension*, 2001;37: 1229-1235.

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



+ riche + interactif + proche de vous