

Une double valvulopathie médicamenteuse induite par la dexfenfluramine associée à une cardiomyopathie hypertrophique : une association fatale

Pierre-Vladimir Ennezat¹, Olivier Stephanov², Damien Bedague³, Paolo Porcu⁴

¹ Service de cardiologie et soins intensifs, CHU Grenoble-Alpes, France
<ennezat@yahoo.com>

² Service d'anatomopathologie-cytologie, CHU Grenoble-Alpes, France

³ Pôle d'anesthésie réanimation, unité fonctionnelle d'anesthésie en chirurgie cardiaque, et cardiologie interventionnelle adulte et pédiatrique du CHU de Grenoble-Alpes

⁴ Service de chirurgie cardiovasculaire, CHU Grenoble-Alpes, France

Présentation du cas

Mme X, 67 ans, est adressée pour dyspnée invalidante au moindre effort depuis plusieurs mois. Son traitement comporte habituellement lévothyroxine sodique 100 µg/j, oxazépam 50 mg, fluoxétine 20 mg/j, vérapamil 240 mg/j, mycophénolate mofétil 500 mg × 2, acenocoumarol, Spiriva® 18, Innovair® et prednisolone 7,5 mg/j. On note dans ses antécédents une exposition à la dexfenfluramine (figure 1), durant trois ans, vers l'âge de 30 ans, une valvulopathie aortique suivie depuis 1998, une hépatite auto-immune avec cirrhose Child-Pugh A5, une bronchopathie chronique obstructive post-tabagique stade 3 de la classification *global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD). L'examen clinique révèle un souffle systolique précordial. L'électrocardiogramme (ECG) montre une déviation axiale gauche du QRS et une négativation des ondes

T en aVL (figure 2). L'écho-Doppler cardiaque transthoracique (figure 3) et transœsophagien (figure 4) permet de diagnostiquer une cardiomyopathie hypertrophique obstructive au niveau médioventriculaire (gradient maximal 30 mmHg) associée à une insuffisance aortique (IA) moyenne sur valve tricuspide rétractée, une sténose aortique (gradient moyen 30 mmHg), une sténose mitrale (gradient moyen 9 mmHg) sur valve épaissie et calcifiée dans sa portion postérieure avec fusion commissurale. Le cathétérisme cardiaque montre des coronaires saines, un gradient intraventriculaire gauche à 20 mmHg avec collapsus médioventriculaire de la cavité ventriculaire gauche (figure 5), une maladie aortique avec IA grade 3/4; le gradient moyen transmitral est mesuré à 14 mmHg sans insuffisance mitrale, et une hypertension pulmonaire post-capillaire (moyenne 28 mmHg, capillaire 25 mmHg). L'imagerie par résonance magnétique (figure 6)



Tirés à part : P.-V. Ennezat

doi:10.1684/met.2018.0724



Figure 1. Conditionnement de la dexfenfluramine sous le nom commercial d'Isoméride® : cet anorexigène commercialisé entre 1985 et 1997 fut retiré du marché mondial en raison du risque d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies médicamenteuses.

confirme une hypertrophie ventriculaire gauche asymétrique prédominante en septal basal et moyen avec sur les séquences de rehaussement tardif de très nombreuses petites plages *patchy* en hypersignal, notamment sous-épicaudique antérolatéro-apical, centro-myocardique antérieure moyenne et sous-endocardique baso-inférolatérale.

Un double remplacement prothétique mitral et aortique combiné à une myomectomie et une plastie tricuspide sont réalisés. Les trois cuspidés aortiques sont épaissies, rétractées et peu calcifiées. La valve mitrale

est épaissie et calcifiée au niveau de son insertion avec une rétraction des cordages. Les suites sont marquées par un bas débit postopératoire sous catécholamines et une défaillance multiviscérale responsable du décès à J5.

L'examen anatomopathologique des valves aortique (figure 7A) et mitrale (figure 7B) montre une architecture valvulaire conservée, une fibrosa et une spongiosa bien individualisée avec des calcifications modérées au niveau de la fibrosa et une fibrose endocardique dense et s'étendant aux cordages au niveau de l'appareil valvulaire mitral (flèches).

Discussion

La dexfenfluramine est un anorexigène appartenant à la famille des fenfluramines, qui comprend :

- la fenfluramine, commercialisé à partir de 1963 sous les noms commerciaux Pondéral® et Pondimin®,
- le benfluorex, à partir de 1975 sous les noms Médiator® et Modulator®,
- l'isomère dextrogyre de la fenfluramine, la dexfenfluramine, vendue à partir de 1985 sous appellations Isoméride® et Redux®.

La dexfenfluramine fut retirée du marché mondial en 1997 en raison d'un risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de valvulopathies médicamenteuses.

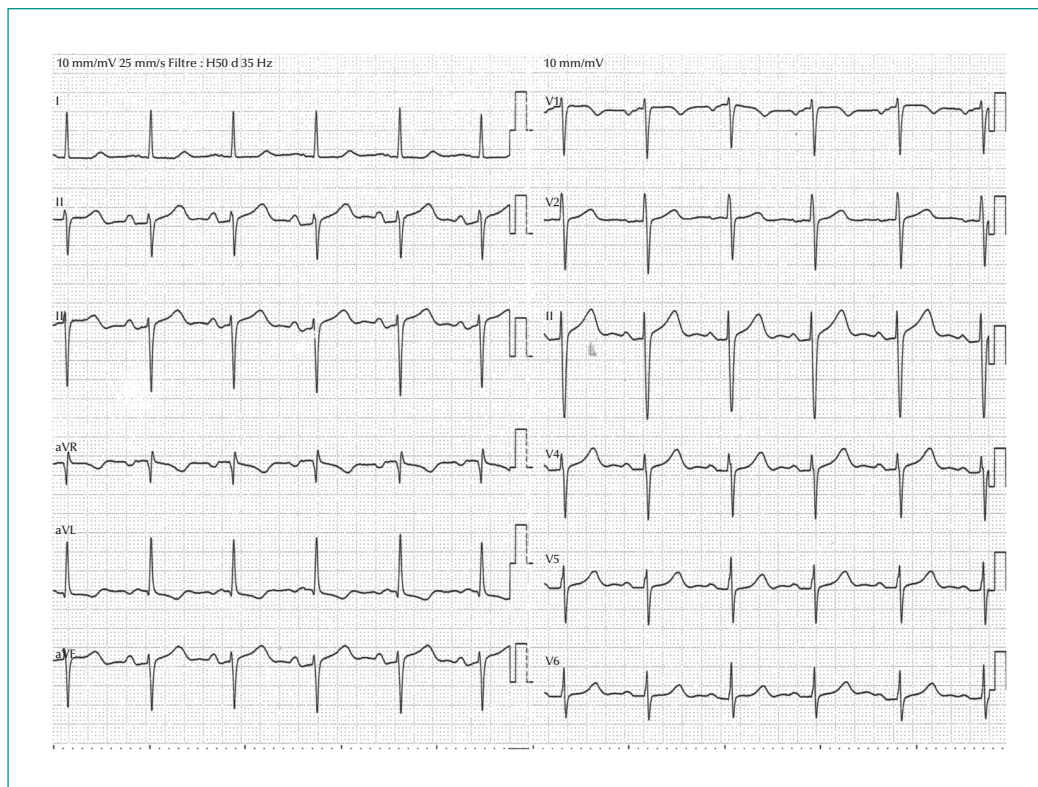


Figure 2. Onde T négative en aVL, seul stigmate électrocardiographique de la cardiomyopathie hypertrophique.

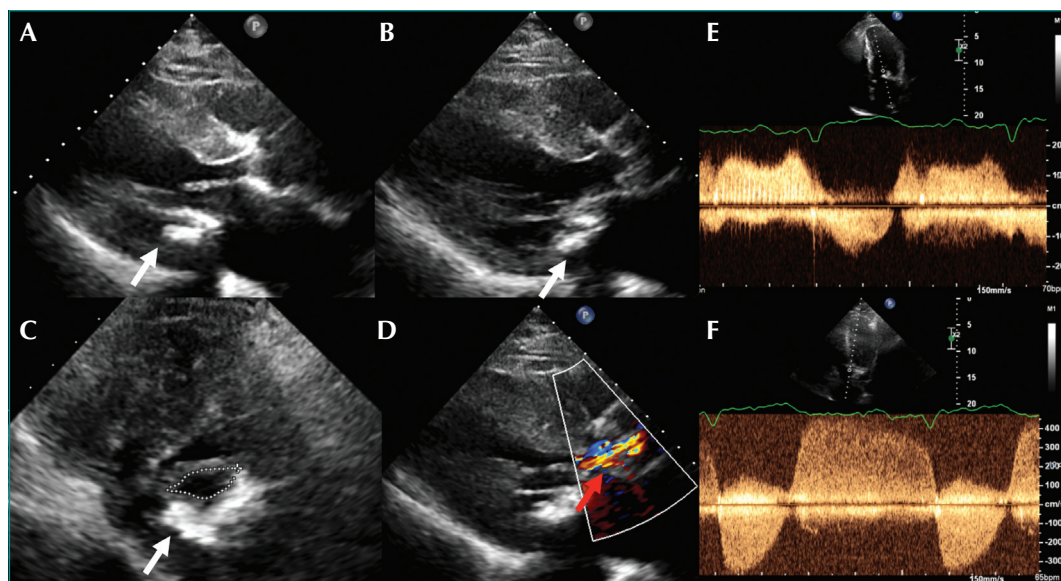


Figure 3. Échocardiographie transthoracique mettant en évidence une double valvulopathie restrictive mitrale et aortique (D-F : sténosante et fuyante ; flèche rouge) associée à une cardiomyopathie hypertrophique avec une calcification annulaire arciforme postérieure (flèches blanches).

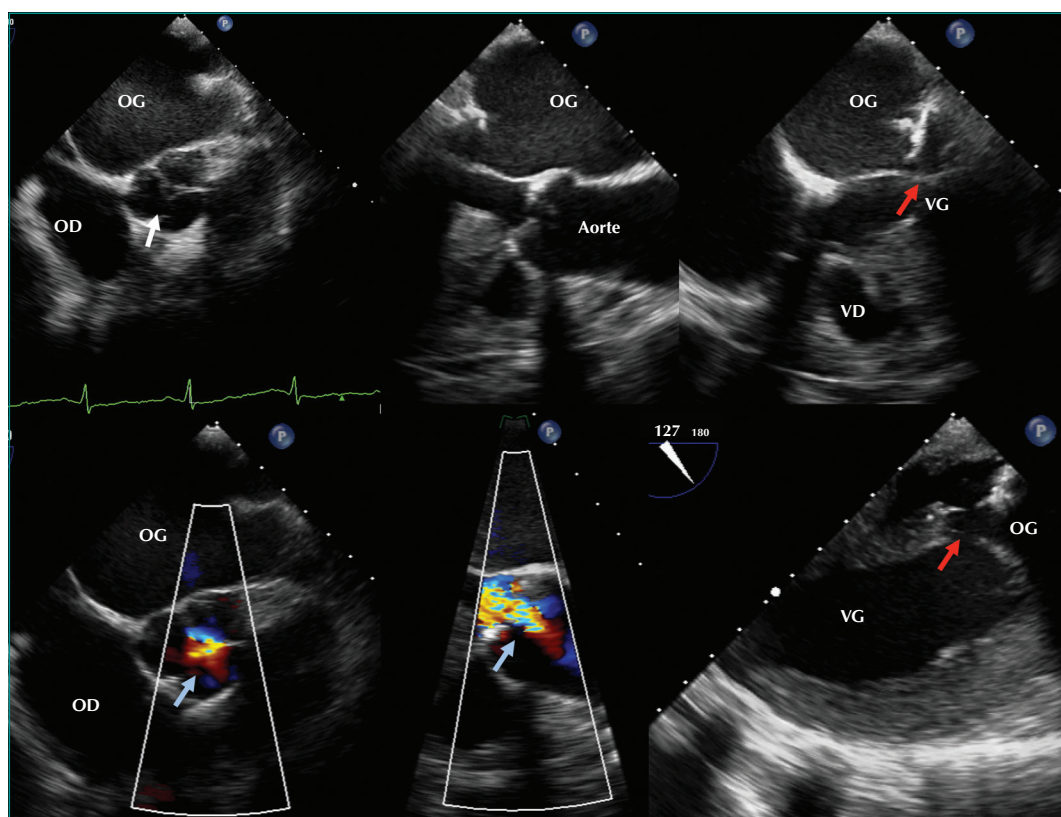


Figure 4. Échocardiographie transœsophagienne mettant en évidence un hiatus triangulaire (flèche blanche) sur une valve tricuspide rétractée à l'origine d'une fuite aortique centrale moyenne (flèche bleue), et une rétraction des cordages (flèche rouge). Ces signes échographiques sont très évocateurs d'une valvulopathie médicamenteuse.

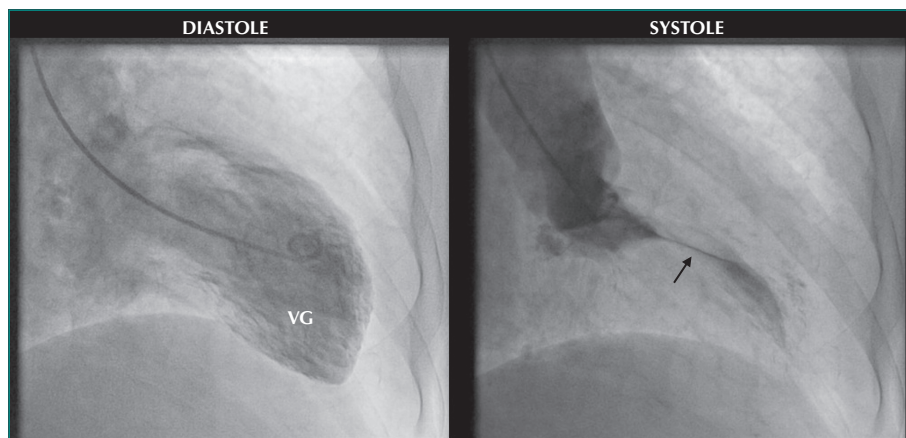


Figure 5. L'angiographie ventriculaire gauche met en évidence le collapsus médioventriculaire en systole (flèche noire).

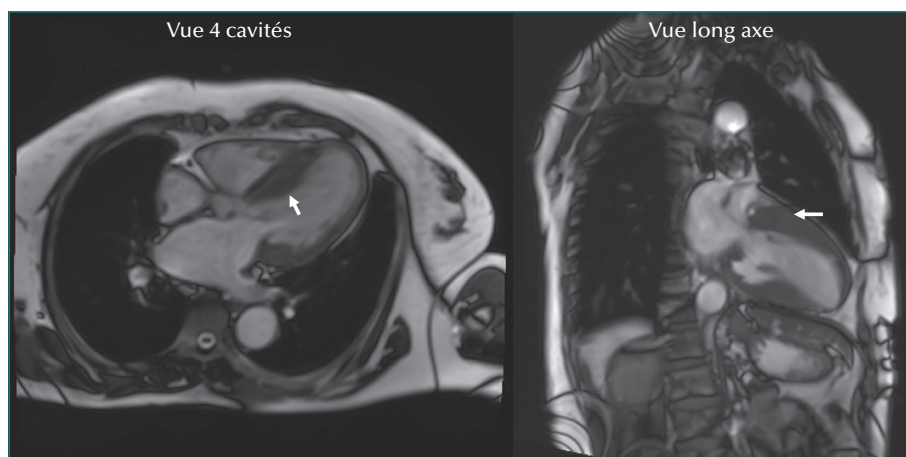


Figure 6. L'IRM cardiaque confirme une hypertrophie ventriculaire gauche asymétrique prédominante en septal basal et moyen.

Les propriétés anorexigènes de la norfenfluramine (métabolite actif des fenfluramines comme du benfluorex, dérivés de l'amphétamine) sont démontrées chez le rat dès 1974 [1, 2]. Deux ans après la mise sur le marché de l'aminorex (Menocil®) en Suisse, en Allemagne et en Autriche, une épidémie d'HTAP est observée [3]. De 1967 à 1972, 582 patients atteints d'HTAP ont été rapportés, dont plus de 60 % avaient été exposés à l'aminorex, anorexigène, dont la structure est proche des amphétamines. Deux années après le retrait de cette molécule dans ces trois pays, intervenue en 1968, l'incidence de l'HTAP s'est normalisée. En 1997, un an après la mise du Redux® sur le marché américain, Heidi Connolly de la Mayo Clinic publie vingt-quatre cas de patientes traitées par fenfluramine (associée à la phentermine) atteintes de valvulopathies droites et/ou surtout gauches inhabituelles, parfois sévères, nécessitant des remplacements valvulaires [4]. Les aspects échographiques sont proches de ceux des valvulopathies tricuspidiennes associées aux syndromes carcinoïdes – avec un épaississement et une restriction des

feuilletts valvulaires, un épaississement et un raccourcissement des cordages – et similaires à ceux des valvulopathies médicamenteuses rapportées dès 1969 après exposition aux dérivés de l'ergot de seigle (méthysergide) [5]. La présence de calcifications valvulaires ne doit pas faire récuser le diagnostic de valvulopathie médicamenteuse, tout processus de fibrose pouvant s'associer à des calcifications [6-8]. L'anatomopathologie montre des plaques de fibrose endocardique dense non inflammatoire associées à une architecture valvulaire intacte. 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 (fenfluramine et dexfenfluramine associées ou non à la phentermine) avec un odds ratio de 22,6 (22,7 *versus* 1,3 %) et 12,7 avec l'utilisation de la dexfenfluramine seule [9]. La valvulotoxicité de la norfenfluramine est médiée par les récepteurs à la sérotonine 5HT_{2B}, stimulant une prolifération de fibroblastes

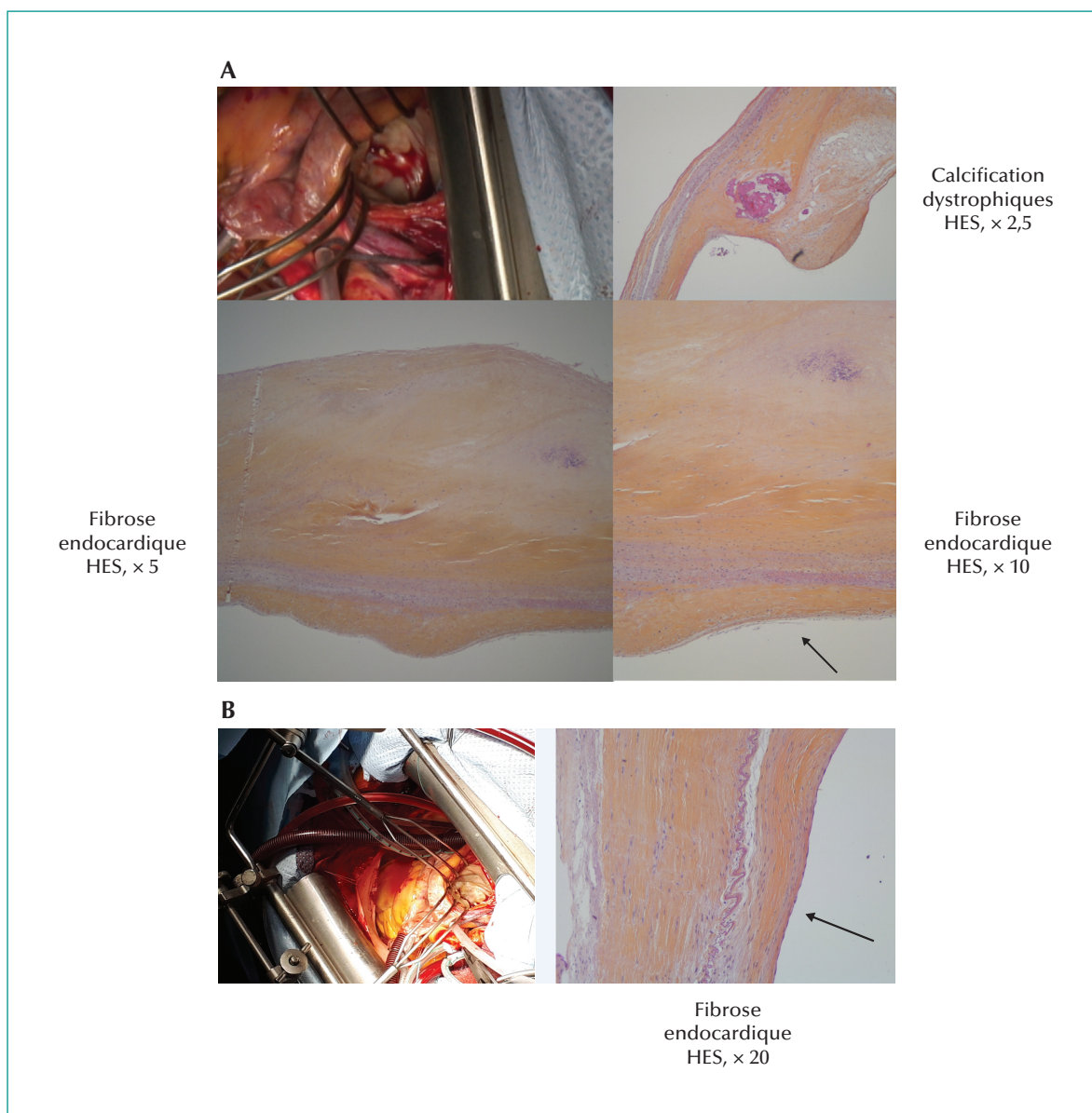


Figure 7. Analyse anatomopathologique de la valve aortique (A) et de la valve mitrale (B).

avec production de collagène et de glycosaminoglycane au niveau des valves [10]. En France, c'est essentiellement le risque d'HTAP après exposition à la dexfenfluramine (odds ratio : 23,1), démontré par l'étude cas-témoin IPPHS publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1996 qui a marqué les esprits [11], alors que les valvulopathies médicamenteuses sont très fréquentes. Il faut souligner un cas de cardiopathie restrictive par fibrose endocardique est rapporté chez une jeune femme de 35 ans traitée par l'association fenfluramine-phentermine [12] ; cette entité pourrait expliquer certains cas de dyspnée non expliquée chez les patients exposés aux anorexigènes.

Dans le cas de notre patiente, les valvulopathies médicamenteuses qui se sont surajoutées à une cardiomyopathie hypertrophique sous-jacente ont provoqué une dyspnée invalidante avec hypertension pulmonaire post-capillaire réfractaire à toute thérapeutique médicale. Les comorbidités (cirrhose et bronchopneumopathie chronique obstructive), avec un EuroSCORE 2 à 8,46, ont également contribué à l'issue défavorable de l'intervention de chirurgie cardiaque.

En conclusion devant une fibrose pulmonaire, une exposition à l'amiodarone, à la bléomycine, au cyclophosphamide, au méthotrexate, au méthysergide, à la

Flécaïne®, à la nitrofurantoïne, etc. sont recherchées ; de même, devant une fibrose ou une restriction valvulaire « inexplicée », une enquête médicamenteuse doit être menée et la déclaration à la pharmacovigilance effectuée [13].

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Goudie AJ, Taylor M, Wheeler TJ. 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. Gurtner HP. Chronic pulmonary hypertension of vascular etiology, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant Aminorex: lessons from an epidemic. *Schweiz Med Wochenschr* 1985 ; 115(24) : 818-27.
4. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 581-8.
5. Munroe DS, Allen P, Cox AR. Mitral regurgitation occurring during methsergide (Sansert) therapy. *Can Med Assoc J* 1969 ; 101(9) : 62-5.
6. Plurien F, Bruneval P, Jobic Y, Jung B, Ennezat PV. Calcifications in benfluorex-induced valve heart disease: a misknown association. *Cardiology* 2015 ; 130 : 87-90.
7. Melloul E, Bruneval P, Chavanon O, et al. Benfluorex: an active toxin for the development of aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* 2015 ; 181 : 328-30.
8. Ennezat PV, Bruneval P, Czitolom D, et al. Drug-induced aortic valve stenosis: an under recognized entity. *Int J Cardiol* 2016 ; 220 : 429-34.
9. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, 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 : 713-8.
10. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, 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 : 2836-41.
11. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 609-16.
12. Fowles RE, Cloward TV, Yowell RL. Endocardial fibrosis associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1316.
13. Ennezat PV, Cosgrove S, Bouvaist H, et al. From evidence-based medicine to personalized medicine, with particular emphasis on drug-safety monitoring. *Arch Cardiovasc Dis* 2017 ; 110 : 413-9.