

# Valvulopathies médicamenteuses

## *Drug induced valvular heart disease*

M. Andrejak\*, C. Tribouilloy\*

La possibilité que des médicaments soient responsables de valvulopathies a été évoquée dès les années 1960, particulièrement pour des alcaloïdes de l'ergot de seigle utilisés comme antimigraineux : d'abord le méthysergide (Désernil®) puis l'ergotamine (Gynergène®). Plus récemment, dans les années 1997-98, était mise en évidence la possibilité qu'avaient deux anorexigènes, la fenfluramine (Pondéral®) et la dexfenfluramine (Isoméride®), d'induire des atteintes valvulaires ainsi que des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP), ce qui a justifié le retrait du marché de ces deux médicaments.

Plus récemment encore, le même type d'atteintes valvulaires était rapporté avec des agonistes dopaminergiques ergotés, le pergolide (Célanse®) et la cabergoline (Dostinex®), puis avec l'ecstasy (MDMA) et enfin avec un médicament utilisé dans le diabète, le benfluorex (Médiator®). Pour toutes ces molécules qui se sont avérées pouvoir être à l'origine de valvulopathies, un mécanisme commun était susceptible d'expliquer ces effets indésirables : la stimulation d'un type particulier de récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs 5HT<sub>2B</sub>.

### Valvulopathies sous antimigraineux

Le méthysergide et l'ergotamine sont beaucoup utilisés, et depuis longtemps, dans la migraine, et c'est avec ces médicaments que les premiers cas de valvulopathies supposées médicamenteuses ont été rapportés. On savait déjà que le méthysergide pouvait induire des HTAP et des fibroses rétropéritonéales. Au milieu des années 1960, J.R. Graham (1) rapportait une série de 36 patients traités à long terme par ce médicament et qui présentaient des souffles en rapport avec une insuffisance mitrale et/ou aortique. Dans un tiers des cas, l'arrêt du

traitement était associé à une régression totale ou partielle de la symptomatologie clinique. Dès 1974, des données anatomiques mettaient en évidence un aspect particulier des remaniements valvulaires observés sous la forme du développement d'un processus fibrotique (2). Il était rapporté que ces valvulopathies, qui concernaient parfois également les valves tricuspides, pouvaient présenter des analogies avec celles observées dans les syndromes carcinoïdes. La première publication concernant l'ergotamine remonte à 1974, et des cas cliniques ont été ensuite rapportés régulièrement dans la littérature (3). Ces atteintes valvulaires sont cependant relativement exceptionnelles.

### Valvulopathies sous anorexigènes

Les valvulopathies sous anorexigènes ont été observées initialement aux États-Unis, dans une série de 24 femmes (de 44 ± 8 ans) sans antécédent cardiovasculaire et qui ont développé, après 12 mois de traitement par fenfluramine ou dexfenfluramine en moyenne, une valvulopathie régurgitante (4). La responsabilité de ces molécules dans la survenue d'HTAP avait été mise en évidence peu de temps auparavant. L'atteinte valvulaire était particulière : épaissement irrégulier des valves avec rétraction de l'appareil sous-valvulaire et perte de coaptation responsable de la régurgitation. Dans cette série, sur les 5 valves opérées, les lésions constatées s'apparentaient aux valvulopathies carcinoïdes ou à celles décrites précédemment avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle : aspect blanchâtre et brillant des valves revêtues de dépôts en forme de plaques, avec des myofibroblastes au sein d'une importante matrice myxoïde ou collagène.

Dans les suites de cette publication, la Food and Drug Administration (FDA) faisait état d'un nombre

\* Services de pharmacologie clinique et de cardiologie B, CHU d'Amiens.

## Points forts<sup>++</sup>

### Mots-clés

Valvulopathies  
Anorexigènes  
Agonistes dopaminergiques  
Benfluorex  
Récepteurs sérotoninergiques

» Différents médicaments peuvent être responsables du développement de valvulopathies régurgitantes aortiques, mitrales et/ou tricuspides (liées à des phénomènes de fibrose avec épaissements et rigidité valvulaire).

» Les médicaments incriminés sont des antimigraineux, méthysergide et ergotamine, des anorexigènes, fenfluramine et dexfenfluramine, des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot pergolide et cabergoline, et, récemment, le benfluorex, médicament utilisé dans le diabète.

» Tous ces médicaments ont en commun d'être des agonistes de certains récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs 5HT<sub>2B</sub>.

### Highlights

» *Several drugs may be responsible of the development of valvular heart disease associated with aortic, mitral and/or tricuspid regurgitation (due to valvular fibrosis resulting to thickening and rigidity).*

» *Drugs which have been incriminated are drugs used in migraine, methysergide and ergotamine appetite suppressants, fenfluramine and dexfenfluramine, ergot dopaminergic agonists, pergolide and cabergoline and recently benfluorex, a drug used in diabetes.*

» *All these drugs are characterized as potent agonists of the serotonin receptor 5HT<sub>2B</sub>.*

### Keywords

Valvular heart disease  
Appetite suppressants  
Dopamine agonists  
Benfluorex  
Serotonin receptors

important de valvulopathies associées à la prise d'anorexigènes (113 cas recensés à partir de la seule notification de pharmacologie). Ces cas concernaient la fenfluramine ou la dexfenfluramine, mais aussi et surtout l'association de celles-ci avec la phentermine.

D'autres études publiées peu après allaient dans le sens d'une relation entre l'exposition prolongée à ces médicaments et un risque accru de valvulopathie. Ainsi, l'étude menée par l'équipe de M.A. Kahn (5) a mis en évidence que la prise de fenfluramine ou de dexfenfluramine multipliait le risque d'atteinte valvulaire par 22. Des études non américaines allaient dans le même sens. Ainsi, l'équipe de H. Jick (6) a réalisé un travail rétrospectif sur la base de données des généralistes anglais *General Practice Research Database* (GPRD) et a retrouvé des cas symptomatiques de valvulopathies confirmées échocardiographiquement et associées à la prise de fenfluramine et de dexfenfluramine (durée de traitement : 21 ± 12 mois). Elle n'en a, en revanche, pas trouvé avec la phentermine seule ou chez des patients obèses qui ne prenaient pas d'anorexigènes (ce qui allait contre une hypothèse alors avancée selon laquelle l'obésité jouait un rôle dans l'apparition de valvulopathies).

Des études ultérieures ont été menées en tenant compte des biais possibles comme l'obésité qui, en elle-même, pourrait être à l'origine de valvulopathies régurgitantes sans cause reconnue. En prenant en compte cet éventuel biais, elles confirmaient néanmoins toutes ce risque des "fenfluramines". Dans leur méta-analyse, M. Sachdev et al. (7) ont analysé 9 études pharmaco-épidémiologiques de type cas-témoins portant sur 3 769 patients et 5 009 témoins (âge moyen : 46 ans, 85 % de femmes, IMC moyen : 36 kg/m<sup>2</sup>, durée moyenne du traitement : 397 jours). En cas d'exposition supérieure à 90 jours, il était observé 12 % d'atteintes valvulaires sous anorexigènes fenfluraminiques, contre 5 % chez des obèses sans anorexigène (OR : 2,2 ; IC<sub>95</sub> : 1,7-2,7), avec 3 fois plus d'insuffisances aortiques que mitrales.

L'ensemble des données de la littérature amène à considérer que les atteintes valvulaires sous anorexigènes de type fenfluramine concernent plus fréquemment les valves aortiques et, à un moindre degré, les valves mitrales. Ces atteintes

ont essentiellement été rapportées pour des durées de traitement dépassant 3 à 6 mois (8), alors que la survenue d'une HTAP peut être plus précoce avec ces médicaments.

### Valvulopathies sous agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle

Elles concernent pour l'essentiel le pergolide et la cabergoline. Le premier est utilisé depuis 1995 en France dans le traitement de la maladie de Parkinson, la seconde comme antiparkinsonien dans de nombreux pays mais pas en France, où elle est réservée au traitement des hyperprolactinémies.

La première publication de valvulopathies remonte à 2002, avec 3 premiers cas rapportés à la Mayo Clinic (9). Des données ultérieures suggéraient que cette atteinte valvulaire pouvait avoir une incidence élevée. Ainsi, une équipe belge (10) reprenait des données concernant des patients parkinsoniens, 79 étant traités par pergolide et 19 n'ayant jamais encore été traités par des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Une atteinte valvulaire restrictive était observée chez 33 % des patients traités par pergolide alors qu'aucun cas n'était observé dans le groupe témoin. Les valvulopathies étaient le plus souvent mitrales, plus rarement aortiques et/ou tricuspides.

Début 2007, deux études publiées dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* ont confirmé de façon indiscutable le risque accru de survenue d'atteintes valvulaires avec le pergolide et la cabergoline (11, 12).

La première étude (11) a été réalisée à partir de la base de données GPRD, utilisée 10 ans plus tôt à propos des anorexigènes fenfluraminiques. Cette étude a porté sur une population de 11 417 patients atteints de maladie de Parkinson. Dans cette population, les 31 patients chez lesquels avait été diagnostiquée une insuffisance valvulaire (régurgitation) ont été comparés à jusqu'à 25 témoins pour chaque cas. Parmi les 31 patients, 6 étaient traités par pergolide, 6 par cabergoline et les 19 autres n'avaient pas reçu d'agoniste dopaminergique durant l'année précédente. Par rapport aux témoins, le pergolide

multipliait par 7,1 le risque d'atteinte valvulaire et la cabergoline par 4,9.

Ces résultats ont été confirmés par la deuxième étude (12), qui a évalué en échocardiographie 155 parkinsoniens traités par des agonistes dopaminergiques (64 par pergolide, 49 par cabergoline et 42 par des agonistes non dérivés de l'ergot) et 90 témoins. Une régurgitation valvulaire modérée à sévère a été observée chez 23,4 % des patients traités par pergolide, chez 28,6 % de ceux recevant de la cabergoline, mais chez aucun des patients recevant un autre agoniste dopaminergique et chez seulement 5 % des témoins. Les fuites touchaient les 3 valves (aortique, mitrale et tricuspide) avec un risque relatif pour la survenue d'une insuffisance mitrale, aortique et tricuspide de 6,3, 4,2 et 5,6 respectivement dans le groupe pergolide.

Des données qui vont dans le même sens ont également été rapportées en France.

Une étude réalisée à la Pitié-Salpêtrière (13) a retrouvé une prévalence de 17,4 % de régurgitations modérées à sévères chez des patients traités depuis plus de 3 mois, contre seulement 4,3 % chez les patients parkinsoniens ne recevant pas de pergolide. Une méta-analyse réalisée par ces mêmes auteurs à partir de 7 essais cliniques contrôlés concluait à une multiplication par 3 du risque de valvulopathies du fait de la prise de pergolide.

Dans une étude réalisée dans les services de neurologie et de cardiologie du CHU d'Amiens (14), 30 patients parkinsoniens traités par pergolide ont été évalués et comparés à un groupe témoin. Le risque sous cette molécule était multiplié par 3 pour les insuffisances aortiques et par 10 pour les insuffisances mitrales. Fait intéressant : le traitement a été interrompu chez 10 des 13 patients ayant une valvulopathie sous pergolide, dont 6 ont vu la sévérité de leur atteinte valvulaire évaluée échographiquement diminuer 10 à 18 mois après l'arrêt du pergolide (avec disparition de la symptomatologie d'insuffisance cardiaque dans 2 cas).

De l'ensemble des données disponibles dans la littérature, il ressort que l'atteinte est souvent plurivalvulaire, mais qu'elle touche plus volontiers les valves mitrales (puis les valves aortiques et tricuspides). Les aspects échographiques et histologiques sont très proches de ceux observés lors des syndromes carcinoïdes (comme les atteintes valvulaires des anorexigènes).

La publication de ces études, en particulier des 2 études pharmaco-épidémiologiques de début 2007, ont amené la FDA à retirer le pergolide du marché à la fin mars 2007. Dans la plupart des pays, le pergo-

lide, gardant une place spécifique dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, reste commercialisé, en particulier en Europe.

En France, la première prise de position de l'Afsaps remonte à septembre 2003. Il s'agit d'une information des prescripteurs sur les 18 premiers cas de valvulopathies (dont, à l'époque, un seul cas en France), indiquant que les atteintes valvulaires s'intègrent dans le cadre plus large des réactions de fibrose qui peuvent apparaître lors de l'utilisation de dérivés de l'ergot de seigle. Puis, en novembre 2004, un communiqué de presse fait état d'une fréquence de cet effet indésirable plus élevée qu'initialement indiqué, avec 30 cas recensés en France (même si le rôle du pergolide, en l'absence de données échocardiographiques préalables au traitement, restait à démontrer). Enfin, en janvier 2005, après réévaluation du rapport bénéfice-risque du produit, il est décidé de limiter fortement l'utilisation de ce médicament :

- en restreignant son utilisation aux échecs des autres traitements agonistes dopaminergiques ;
- en réservant l'instauration du traitement à un neurologue après réalisation d'une échocardiographie ;
- en contre-indiquant le traitement en cas de valvulopathie préalable ou d'antécédents de fibrose ;
- en réalisant un suivi cardiologique (échographie avant traitement, puis tous les 6 à 12 mois) ;
- en réévaluant régulièrement l'intérêt de la poursuite du traitement.

Le pergolide est donc toujours sur le marché en France, mais son utilisation très restreinte est limitée à des cas de maladie de Parkinson de traitement particulièrement difficile.

## Valvulopathies sous cabergoline dans les hyperprolactinémies

La cabergoline, utilisée dans plusieurs pays comme antiparkinsonien, n'est utilisée en France que comme traitement de l'hyperprolactinémie (soit idiopathique soit liée à un adénome hypophysaire). Les doses efficaces pour contrôler la prolactinémie sont plus faibles que celles recommandées dans la maladie de Parkinson. Le risque d'atteinte valvulaire documenté dans des cas cliniques apparaît de ce fait très faible et n'apparaît pas dans les études pharmaco-épidémiologiques disponibles dans la littérature. Une étude a cependant rapporté une majoration modérément significative des régurgitations tricuspidiennes échographiquement documentées (15).

### Valvulopathies sous ecstasy (MDMA)

Le MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine), ou ecstasy, est classé parmi les stupéfiants et utilisé pour ses propriétés psychostimulantes. Son développement avait été envisagé au début du XX<sup>e</sup> siècle comme anorexigène. En 2007, une augmentation significative des valvulopathies régurgitantes était rapportée chez des consommateurs d'ecstasy par rapport à un groupe témoin, avec une corrélation entre les doses consommées et la sévérité de l'atteinte valvulaire (16). Par ailleurs, sur le plan morphologique, celle-ci était analogue à celle décrite avec les anorexigènes fenfluraminiques et le pergolide. Les atteintes étaient rapportées chez des patients d'un âge moyen de 24 ans avec une prise de 3 à 6 comprimés de MDMA par semaine pendant 6 ans en moyenne.

intéressée initialement à un risque accru d'HTAP, et une réévaluation du rapport bénéfique/risque avait amené à supprimer l'une des indications de ce médicament, les hypertriglycéridémies. Le benfluorex restait indiqué comme adjuvant du régime dans le diabète sucré avec surcharge pondérale. Des cas de valvulopathies régurgitantes, essentiellement des insuffisances mitrales, ont été rapportés, mais peu ont été publiés. Des études évaluant la prise de benfluorex dans des insuffisances mitrales "inexpliquées" avec des aspects échographiques similaires à ceux des atteintes valvulaires décrites avec la fenfluramine ont apporté des arguments déterminants pour impliquer ce médicament. Des anomalies valvulaires ont par ailleurs été observées dans un essai contrôlé visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du benfluorex. Ces données ont abouti au retrait du marché de ce médicament le 26 novembre 2009 (17).

### Valvulopathies sous benfluorex

La molécule dont l'implication dans la survenue de valvulopathies médicamenteuses a été la plus récemment découverte grâce à une enquête de pharmacovigilance est le benfluorex (Médiator® et génériques), un dérivé de la fenfluramine. Cette enquête s'était

### Mécanismes des valvulopathies médicamenteuses

L'hypothèse d'un mécanisme sérotoninergique a été évoquée de longue date du fait de la relative similitude de ces atteintes valvulaires avec celles observées (décrites comme myxoïdes) lors des syndromes carcinoïdes (dans le cadre de tumeurs digestives avec métastases hépatiques s'accompagnant de la libération de grandes quantités de sérotonine). Il existe une argumentation pharmacologique très convaincante en faveur de l'implication d'un type particulier de récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs 5HT<sub>2B</sub>, dont le pergolide, la cabergoline, la MDMA et la norfenfluramine, métabolite des fenfluramines, sont des agonistes (figure 1). Certains agonistes dopaminergiques ergotés sans effet agoniste significatif des récepteurs 5HT<sub>2B</sub>, comme le lisuride, ne semblent pas induire de valvulopathie. Le rôle "facilitant" de la phentermine par rapport aux anorexigènes de type fenfluramine pourrait s'expliquer par un effet d'inhibition de la clairance pulmonaire de la sérotonine qui s'ajouterait à l'effet agoniste 5HT<sub>2B</sub>. Les récepteurs 5HT<sub>2B</sub> sont très fortement exprimés sur les valves cardiaques. Leur stimulation induit la prolifération des fibroblastes et augmente la synthèse de collagène et de glycosaminoglycans (via l'activation de protéine kinases et la majoration des effets de l'activité du TGFβ [Transforming Growth Factor β]). En résulteraient des remaniements valvulaires dominés par des aspects de fibrose avec des

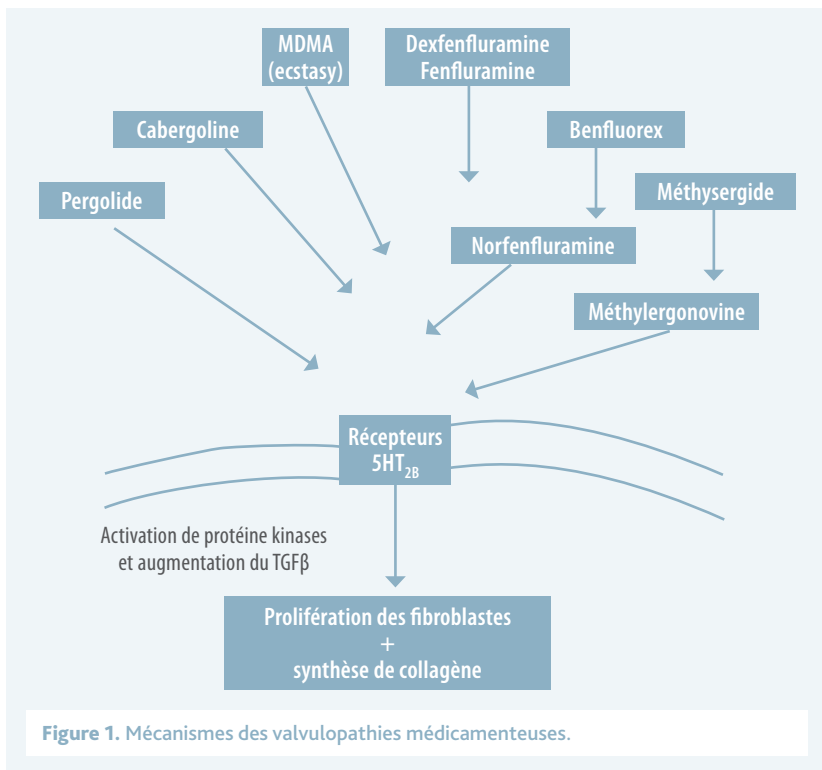


Figure 1. Mécanismes des valvulopathies médicamenteuses.

épaississements et une rigidité valvulaire assez caractéristiques en échocardiographie (**figure 2**), responsables de régurgitations de type "restrictif". Récemment, un modèle de valvulopathie chez le rat Wistar a été décrit (18). Un traitement prolongé (5 mois) par le pergolide comme par la sérotonine induit des lésions valvulaires très proches de celles observées en pathologie humaine, tant sur le plan échographique qu'histologique. Sur ce modèle, il a pu être rapporté très récemment que l'utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5HT<sub>2B</sub>, la cyproheptadine, permet de prévenir le développement de la valvulopathie induite par le pergolide (19), ce qui confirme pleinement l'implication de ce sous-type de récepteurs sérotoninergiques dans l'induction de valvulopathies.

On imagine qu'un tel modèle pourrait permettre de prédire le risque de valvulopathies avec de nouveaux médicaments susceptibles d'interférer avec le système sérotoninergique. Le risque de valvulopathie pourrait ainsi être dépisté à un stade précoce du développement de médicaments potentiellement à risque. ■



**Figure 2.** Échocardiographie chez un patient atteint d'une insuffisance mitrale (IM) restrictive potentiellement liée à la prise d'un dérivé fenfluraminique. Coupe apicale 4 cavités centrée sur la valve mitrale. On note un discret épaississement fibreux de la valve, qui a perdu de sa souplesse, à l'origine d'une IM.

## Références bibliographiques

- Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci* 1967; 254:1-12.
- Misch KA. Development of heart valve lesions during methysergide therapy. *Br Med J* 1974;2:365-6.
- Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhalidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009; 374:577-85.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
- Kahn MA, Herzog CA, St Peters JV et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressants. *N Engl J Med* 1998;339:713-9.
- Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA et al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac valve regurgitation. *Lancet* 1998;339:719-24.
- Schadev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002;144:1065-73.
- Shively BK, Rolda CA, Gill EA et al. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients with dexfenfluramine. *Circulation* 1998;100:2161-7.
- Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD et al. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-6.
- Van Camp G, Flamez A, Cosyn B et al. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859-61.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
- Corvol JC, Anzouan-Kabou JB, Fauveau E et al. Heart valve regurgitation, pergolide use and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64:1271-6.
- Dupuy D, Lesbre JP, Gérard P et al. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide. Course following treatment modifications. *J Neurol* 2008;255:1045-8.
- Colao A, Galderisi M, Di Sarno et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endoc Metab* 2008;93:3777-84.
- Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2007;100:1442-5.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (Mediator et génériques). Lettre aux professionnels de santé, 25 novembre 2009. <http://www.afssaps.fr/>.
- Droogmans S, Franken PR, Garbar C et al. In-vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J* 2007;28:2156-62.
- Droogmans S, Roosen B, Cosyns B et al. Cyproheptadine prevents pergolide-induced valvulopathy in rats: an echocardiographic and histopathological study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H1940-8.