

Propriétés Pharmacologiques du benfluorex

Dr Philippe LECHAT
Professeur des Universités, Praticien hospitalier
Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques - Afssaps

Plan du document

- **Introduction**
- **Historique du développement des anorexigènes**
- **Pharmacologie comparée des fenfluramines et des amphétamines**
 - **Amphétamine**
 - **Fenfluramines**
- **Données pharmacocinétiques de la fenfluramine**
- **Données pharmacocinétiques de la d-fenfluramine**
- **Rôle des métabolites dans l'action pharmacologique des fenfluramines**
- **Pharmacologie du benfluorex**
 - **Données pharmacocinétiques du benfluorex**
 - **Mécanismes des actions périphériques pulmonaires et cardiaques des fenfluramines**
- **Récepteurs sérotoninergiques et hypertension artérielle pulmonaire**
- **Récepteurs sérotoninergiques et valvulopathies**
- **Actions métaboliques périphériques du benfluorex**
-
- **Conclusions**
-
- **Annexes :**
 - **1 - Bibliographie générale**
 - **2 - Bibliographie sur le métabolisme périphérique du benfluorex**
 - **3 - Données pharmacocinétiques comparatives chez le sujet sain entre fenfluramine, d-fenfluramine et benfluorex**
 - **4 - Métabolisme du benfluorex**
 - **5 - Nombre de traitements annuels de benfluorex (données Servier)**
 - **6 - Formules chimiques des différents anorexigènes**

Introduction

Le benfluorex a été commercialisé en France de 1976 à 2009 sous le nom de Médiator après avoir obtenu son AMM en France en 1974. Il appartient à la famille des fenfluramines dont les principaux autres représentants ont été : La dl fenfluramine (Pondéral), avec une AMM française obtenue en 1965 et l'isomère d, la d-fenfluramine ou dex-fenfluramine (Isoméride) qui a obtenu son AMM en France en 1985. Isoméride et Pondéral ont été retirés du marché en 1997 suite à la mise en évidence d'effets indésirables graves à type de valvulopathies cardiaques et d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces deux médicaments avaient les indications des médicaments de la classe des anorexigènes.

Le Médiator a été positionné sur le marché (avec une AMM correspondante) comme adjuvant au traitement des hypertriglycémies et comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale, **mais pas comme anorexigène.**

Historique du développement des anorexigènes

Ce sont les composés amphétaminiques qui ont été décrits les premiers comme ayant des propriétés anorexigènes, c'est-à-dire capables de réduire l'appétit. C'est en 1937 que Davidoff et Reifstein décrivent pour la première fois les propriétés anorexigènes de l'amphétamine chez l'homme, et que Ehrich et al en font la démonstration expérimentale chez le rat. Ces observations chez l'homme seront ensuite confirmées par Nathanson et al en 1939. A peu près à la même époque, les expériences d'Hetherington et al publiées en 1940 montrent que les lésions de l'hypothalamus ventromédian chez le rat étaient susceptibles de provoquer une hyperphagie et d'entraîner l'obésité.

Ces travaux pionniers ont inauguré le développement de la physiologie et de la pharmacologie de la faim et de la satiété aboutissant au développement de nombreux médicaments anorexigènes mis sur le marché dans le monde pour le traitement de l'obésité.

Dans le numéro 17 du journal *Thérapie* de 1962, Jacques-R Boissier présente une revue de la pharmacologie des anorexigènes en développant la physiologie de l'appétit et de la faim ainsi que les méthodes pharmacologiques d'investigations des médicaments anorexigènes.

Il énonce donc en 1961 : « Tous les anorexigènes peuvent être considérés comme des phényléthylamines substituées. Il existe une filiation chimique directe entre ces substances et les deux phényl-éthylamines naturelles que sont l'adrénaline et l'éphédrine. Ceci explique que tous les anorexigènes développeront à des degrés divers deux actions latérales : action sympathomimétique et action stimulante au niveau du système nerveux central ». Les fenfluramines, développées plus tard sont aussi des composés phényl-éthylamines substituées, y compris le benfluorex.

Les Amphétamines citées en 1962 par JR Boissier sont les suivantes :

- L'amphétamine (racémique), la l amphétamine et la d amphétamine.

Il rappelle que ces composés possèdent essentiellement des actions sympathomimétiques et stimulantes du système nerveux central. L'isomère dextrogyre (d) est le plus psychoanaleptique et l'isomère levogyre (l) le plus sympathomimétique. Il énonce « ceci explique que, à côté d'une action anorexigène indéniable, il se développe très souvent des effets secondaires indésirables

- La métamphétamine (dont les actions pharmacologiques sont identiques à celles de

l'amphétamine), - la phénylpropanolamine : Son action anorexigène s'accompagne d'une faible stimulation centrale mais de fortes réactions cardiovasculaires (tachycardie, hypertension artérielle) limitant l'intérêt de son effet anorexigène en pratique.

- Les phénylmorpholines : Deux substances appartiennent à ce groupe, la phénmétrazine et la phendimétrazine. C'est la phénmétrazine qui a été le plus étudiée. Elle est douée d'une action anorexigène avec des actions centrales et cardiovasculaires nettement inférieures à celles observées avec l'amphétamine. Sa toxicité est nettement plus faible chez la souris. Cependant, chez l'animal, l'anorexie s'accompagne de symptômes d'excitation du SNC, d'hypertension et de modifications pathologiques de l'ECG. Les dangers de la phénmétrazine ont fait l'objet à l'époque de nombreuses publications avec, comme avec les amphétamine, la fréquence des manifestations psychotiques.
- La Benzphétamine. Son action anorexigène chez l'animal est comparable à celle de la phénmétrazine.
- La phentermine (2 méthyl-amphétamine) : Elle ne contient pas de carbone assymétrique, il n'y a donc pas d'isomères optiques. Son action anorexigène est comparable à celle des composés précédents et son action centrale identique à celle de la phénmétrazine.
- La chlorphentermine : Cette substance, dérivée de la précédente par fixation d'un chlore sur le noyau en para, était utilisée sous forme de chlorhydrate. Son action anorexigène est comparable à celle des précédentes. Son action stimulante est très inférieure à celle de l'amphétamine, presque nulle aux doses anorexiantes. L'action sympathomimétique, très inférieure à celle des amphétamines, existe cependant.
- Amphépramone (diéthylpropion) : La dose anorexigène efficace est la moitié de celle de la d-amphétamine. Bien qu'ayant quelques propriétés de réduction de la motilité chez la souris, les études cliniques ont montré des phénomènes d'excitation, mais moindres qu'avec l'amphétamine.

Mécanisme d'action analysé par JR Boissier en 1962 :

Le mécanisme de l'action anorexigènes de l'amphétamine se situe au niveau du système nerveux central par une action au niveau hypothalamique. Le centre de l'appétit serait déprimé. L'injection d'amphétamine au niveau du centre hypothalamique de l'appétit et non pas au niveau du centre ventro-médian de la satiété, entraîne l'arrêt de la prise de nourriture. Une action psychotrope intervient également, provoquant chez le sujet traité, une sensation de bien-être et de force qui lui permet d'accepter le régime restrictif qui lui est proposé et d'adopter un nouveau rythme alimentaire contraire à ses habitudes et à ses goûts.

Modèles animaux expérimentaux

Les modèles animaux sont basés sur l'évaluation de la prise de nourriture chez l'animal, soit en administration aiguë soit chronique. D'après Le Douarec (Thérapie 1979), la comparaison des résultats obtenus tend à recommander de travailler chez le chien et le rat. La reproductibilité des résultats d'un laboratoire à l'autre est estimée satisfaisante. Les variations de poids ne sont prises en compte que lors des administrations chroniques.

Plusieurs méthodes ont été aussi développées pour analyser le comportement alimentaire : Test d'amasement chez le rat décrit initialement par Blundell (1971), mesure de la durée des repas, des intervalles entre chaque repas et comportements fondamentaux des animaux, test de discrimination (choix) ou d'aversion (Roskowsky 1963), test sur la boîte à levier de Skinner (activation d'un levier qui délivre un pellet d'aliment), modèles expérimentaux d'obésité et d'hyperphagie (rat obèse hypothalamique, souris obèse à l'aurothiogluucose). Le Douarec conclue cependant dans son article de Thérapie 1979 que la souris, obèse ou

anormale ne semble pas un animal de choix à cause surtout de sa relative insensibilité aux anorexigènes.

Relation structure activité :

Tous les anorexigènes dérivent sans exception de la phényl-éthylamine. L'existence d'un azote basique par un double chaînon carboné semble induire automatiquement des propriétés stimulantes du système nerveux central.

Quelques règles sont énoncées par JR Boissier :

- la présence d'un oxygène, surtout alcoolique secondaire, sur le carbone en alpha du noyau augmente les propriétés sympathomimétiques (éphédrine, phénylpropanolamine, amphépramone)
- Une double substitution sur le carbone en beta du noyau diminue l'action stimulante (phényl-ter-butylamines)
- Il en est de même lorsque l'azote est substitué par un radical lourd (benzphétamine)
- Une substitution, surtout chlorée, en para sur le noyau, diminue considérablement l'action stimulante, mais diminue légèrement l'action anorexigène (chlorphentermine).
- La substitution de l'azote ou du carbone par des radicaux méthyle augmente considérablement, lorsqu'elle est isolée, l'action psycho-analeptique (amphétamine, méthamphétamine).

Il ajoute : Ces règles ne sont qu'indicatives et ne doivent pas être considérées comme absolues.

Dans cette revue de JR Boissier, est mentionnée la toxicité pulmonaire de la chlorphentermine, dérivé chloré en para du noyau phényl, à type d'histiocytose pulmonaire. En fait, il s'agit d'une phospholipose par accumulation de phospholipides par inhibition de la phospholipase par la chlorphentermine.

Peu de temps avant cette publication de JR Boissier de 1962, apparait en 1960, la publication d'un résumé du congrès de la Société Américaine de pharmacologie et de thérapeutique tenu à Seattle, par Albert Weissman et al sur un analogue fluoré (en position para sur le cycle phényl et non pas chloré en position para comme avec la chlorphentermine) de l'amphétamine, le chlorhydrate de (dl-beta-p-trifluorométhylphényl) isopropylamine. **Ce composé n'est autre que la dl-nor-fenfluramine. Des différences entre les isomères de position de la dl-norfenfluramine ont donné trois isomères différents selon la position de la substitution du cycle phényl en ortho, meta ou para. la substitution en meta donne la plus grande puissance de l'effet anorexigène (Beregi et al 1970).** Sa pharmacologie se caractérise par un effet anorexigène sans stimulation notable du système nerveux central. La conclusion des auteurs est la suivante : "It is concluded that P-1727 (numéro de code attribué dans cette publication) retains much of the anorectic potency of amphetamine in rats without concomitant behavioral stimulation, as measured by operant conditioning techniques".

Ces résultats confirment ainsi les propositions de JR Boissier sur les effets de la substitution du noyau phényl.

C'est à partir de cette publication princeps d'A Weissman que le développement de composés trifluorés de la phenyl-ethylamine s'est effectué, donnant naissance au groupe des fenfluramines et notamment la dl fenfluramine, la d-fenfluramine et le dl-benfluorex .

La pharmacologie comparée des amphétamines et des fenfluramines a été présentée en particulier en 1979 par JC Le Douarec et H Schmitt dans un numéro entier de la revue *thérapie* en 1979. Il n'est pas cependant pas fait mention dans cette revue, du benfluorex, bien qu'il soit sur le marché depuis 1976.

Ce médicament a été en effet positionné et développé dès le départ par les laboratoires Servier, non comme un anorexigène mais comme un médicament des troubles métaboliques (hypertriglycéridémie et diabète).

Pharmacologie comparée des fenfluramines et des amphétamines

Amphétamines

Les effets des composés amphétaminiques sont une stimulation du système nerveux central et un effet de type sympatho-mimétique en périphérie. La stimulation du SNC induit entre autres stimulation, une stimulation de l'éveil, de l'humeur, une réduction de la sensation de fatigue, une augmentation de la confiance en soi et de la capacité de se concentrer et un effet anorexigène. Tous ces effets des amphétamines sur le SNC résultent d'une augmentation de la libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine à partir des terminaisons monoaminergiques centrales. L'effet anorexique de l'amphétamine résulte des effets centraux sur la libération de dopamine.

Les effets de stimulation de la libération des monoamines cérébrales par l'amphétamine aboutit progressivement à une déplétion des stocks de ces monoamines et à une réduction de l'effet pharmacologique lors des administrations répétées (tachyphylaxie bien connue des composés amphétaminiques).

L'effet sympathomimétique indirect périphérique induit une stimulation cardiaque avec tachycardie et hypertension artérielle.

Les anorexigènes amphétaminiques ont également des effets complexes sur le métabolisme glucidique et lipidique. Dès 1972, Charbonnier et al rapportait les effets du clobenzorex sur les lipides plasmatiques et la glycémie.

L'isomère D, la dex-amphétamine est 3 à 4 fois plus puissante que l'isomère L en ce qui concerne les effets excitateurs sur le SNC. En revanche, c'est l'isomère l qui est plus le puissant comme sympathomimétique indirect en périphérie.

Fenfluramines

Les fenfluramines ont en fait été développées dans un but d'obtenir une meilleure sélectivité sur l'effet anorexigène des dérivés substitués de la phényléthylamine. L'hypothèse initiale étant qu'il devrait être possible de séparer les effets anorexigènes des effets stimulants du système nerveux central. Ceci était vérifié avec la chlorophenéthylamine, substituée en para avec un atome de chlore (cf supra). Les équipes de recherche des laboratoires Servier se sont ainsi basées sur la publication initiale de Weisman présentant pour la première fois en 1960 la phényléthylamine substituée en position para sur le cycle phényl par un trifluorométhyl (CF₃) comme étant anorexigène sans stimulation du système nerveux central.

A partir de cette amine primaire, très proche donc de la nor-fenfluramine qui elle est substituée avec CF₃ en position meta, les chercheurs des équipes Servier ont donc passé en revue un nombre considérable de produits (280 au total) pour finalement sélectionner la fenfluramine, la dex-fenfluramine et le benfluorex pour leur équilibre entre propriétés

anorexigènes et les autres propriétés , notamment celles sur le système nerveux central et les propriétés sympathomimétiques périphériques.

Les fenfluramines ont des propriétés anorexigènes en diminuant la prise alimentaire et en stimulant la satiété par une action sur les neurones sérotoninergiques du système nerveux central par inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine et stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux. Les effets anorexigènes de la fenfluramine sont 3 à 5 fois moins importants que ceux de l'amphétamine.

Les fenfluramines n'ont que très peu les propriétés des amphétamines dérivant de la stimulation de la libération de la dopamine et de la noradrénaline. La fenfluramine est plutôt sédative expérimentalement alors que les amphétamines sont stimulantes globalement sur le système nerveux central . Les fenfluramines, comme la chlorphentermine, sont également dépourvues des propriétés sympathomimétiques indirectes périphériques de l'amphétamine (Le Douarec et Schmitt , Thérapie 1964, H Schmitt et le Douarec, Thérapie 1979).

Les tests évaluant le comportement alimentaire chez le rat avaient abouti notamment à la conclusion que l'amphétamine agit plutôt sur l'appétit alors que la fenfluramine agit plutôt sur la satiété (Blundell 1976).

La fenfluramine a des actions périphériques sur le métabolisme : Elle augmente la captation du glucose par le muscle strié en présence d'insuline et favoriserait ainsi l'utilisation des substrats énergétiques.

La D-fenfluramine est plus active et plus puissante que l'isomère L.

A noter que dès 1974, Lullman-Rauch et Reil ont décrit les mêmes altérations tissulaires pulmonaires à type de phospholipose chez le rat et le cobayes suite à l'administration de fenfluramine. Ces lésions étaient similaires à celles observées avec la chlorephentermine sur les poumons et sont de mécanismes différents (inhibition de la phospholipase) de l'hypertension artérielle pulmonaire bien connue avec les anorexigènes (cf paragraphe suivant).

Données pharmacocinétiques de la Fenfluramine (dl-fenfluramine)

Administrée par voie orale, la fenfluramine est rapidement (C_{max} atteint en 4 heures) et complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal.

La principale voie de métabolisation hépatique se fait par N-dééthylation pour former son métabolite principal actif, la dl-norfenfluramine qui sera désaminée et hydroxylée pour former le m-trifluorométhyl-phényl propane-diol puis l'acide m-trifluorométhyl benzoïque. Celui-ci sera conjugué avec la glycine pour former l'acide m-trifluorométhyl hippurique. Les autres métabolites sont mineurs et ne représentent que 1 à 2 % de la dose administrée.

La fenfluramine est distribuée dans tout l'organisme et franchit la barrière hémato-encéphalique.

L'excrétion dans les urines se fait sous forme inchangée et sous forme métabolisée. Elle est fonction du pH urinaire :

- Dans l'urine acide, environ 23% de la dose est excrétée sous forme inchangée et environ 17% sous forme de norfenfluramine. le reste étant constitué d'acide m-trifluorométhyl hippurique.

- Dans l'urine alcaline, environ 2% de la dose est excrétée sous forme inchangée et en norfenfluramine.

- Dans l'urine neutre, 3 à 10% peut être excrétée sous forme inchangée et 3 à 14% en norfenfluramine.
Jusqu'à 5% de la dose est éliminée dans les fèces en fenfluramine et en norfenfluramine.
La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30%.
La demi-vie d'élimination plasmatique est de 24,2 heures.

Données pharmacocinétiques de la D-fenfluramine

Après administration orale, l'absorption de la d-fenfluramine est rapide et pratiquement totale. Le pic de concentration plasmatique est atteint 4 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 83 % environ.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 40,7 %. La d-fenfluramine se distribue rapidement et largement dans tout l'organisme (substance hautement lipophile). Son volume de distribution est de 913 +/- 378,9 litres. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

La principale voie de métabolisation hépatique est la N-dééthylation conduisant au métabolite principal actif, la d-norfenfluramine qui est désaminée et hydroxylée pour former le m-trifluorométhyl-phénylpropane-diol puis l'acide m-trifluorométhyl benzoïque. Celui-ci sera conjugué avec la glycine pour former l'acide m-trifluorométhyl hippurique. Les autres métabolites sont mineurs et ne représentent que 1 à 2 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination de la dexfenfluramine est de 18,3 heures et celle de la d-norfenfluramine est de 32 heures. Plus de 90% est éliminée dans les urines en 3 à 4 jours, essentiellement sous forme de métabolites. Le taux de dexfenfluramine et de d-norfenfluramine dans l'urine est augmenté à pH acide et diminué à pH alcalin. Toute la dose est éliminée en 168 heures. Moins de 1% de la dose administrée se retrouve dans les fèces.

Rôle des métabolites dans l'action pharmacologique des fenfluramines

Le Douarec, en 1971, a affirmé le rôle central de la norfenfluramine dans l'activité de la fenfluramine. Nous savons aussi par son témoignage que la norfenfluramine a été envisagée comme médicament anorexigène et testée comme telle chez l'homme. Les premiers essais cliniques ont rapidement été interrompus devant une toxicité trop importante de la norfenfluramine (proceedings du congrès des Bahamas sur les anorexigènes, 1971).

Goudie et al. en 1974 (psychopharmacologia) ont confirmé chez le rat les propriétés anorexigènes de la nor-fenfluramine, associées à des effets sédatifs lors de son administration aigue mais à des effets stimulants sur le système nerveux central chez le rat lors de son administration chronique. Ces données confirment les observations initiales de A Weissman dès 1960. Goudie et al concluent qu'une partie au moins des effets de la fenfluramine est due à celle de son métabolite principal la nor-fenfluramine : « The data reported in this paper provide evidence which implicates Norfenfluramine as a mediator of the actions of fenfluramine ».

En 1975, Broekkamp et al. (Journal of pharmacy and pharmacology, 1975, vol. 27) confirment le rôle de médiateur principal de la norfenfluramine dans les effets anorexigènes de la fenfluramine.

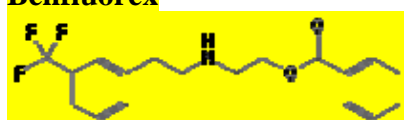
La publication de T Menzini du groupe de S Garattini (1991), a comparé les effets anorexigènes de la d-fenfluramine et de son métabolite principal la d-norfenfluramine chez le rat, le cobaye et la souris. Il en ressort que la d-Norfenfluramine est plus active que la fenfluramine dans les trois espèces, la plus sensible étant le cobaye et la moins sensible étant la souris. Le métabolite d-norfenfluramine joue un rôle majeur dans l'effet anorexigène de la fenfluramine chez le cobaye, y contribue chez le rat et n'ajoute rien chez la souris.

Pharmacologie du Benfluorex

Le benfluorex (initialement S992) a été sélectionné par les équipes de recherche des laboratoires Servier (Le Douarec et al, Beregi et al) lors de leur screening pharmacologique des composés phényléthylamine trifluorés substitués car il présentait un effet anorexigène plus important que celui de la fenfluramine après prise orale, chez le chien et chez le rat. Il était de surcroît 10 fois moins toxique expérimentalement chez l'animal (J Duhault et C Malen) mais a été développé pour être utilisé chez l'homme à des doses plus de 10 fois supérieures (450 mg/j) à celle de l'isomère (30 mg/j) et 8 fois supérieures à celles du pondéral (60 mg/j). Dès ces premières investigations, la question se posait de savoir si l'activité du benfluorex résultait de son effet propre ou par l'intermédiaire de ses métabolites.

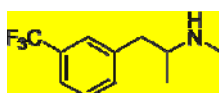
Le benfluorex a une action anorexigène (de type sérotoninergique comme la fenfluramine) et une action périphérique (comme la fenfluramine) sur le métabolisme lipidique et glucidique. Il diminue la production hépatique de glucose et agit sur la néoglucogénèse, améliorant la sensibilité à l'insuline et l'insulino-résistance musculaire, d'où son indication comme « adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». C'est sur ses propriétés métaboliques périphériques que le benfluorex a été développé et positionné dans ses indications thérapeutiques.

Benfluorex



Formule chimique : benzoate de méthyl-1 (trifluorométhyl-3 phényl) – 2 éthylamino -2 éthyle, chlorydate

Fenfluramine



La dénomination commune internationale attribuée par l'OMS en 1971 a toujours été « benfluorex », attestant son appartenance à la catégorie des substances anorexigènes.

Cependant, le code ATC (classes thérapeutiques) de la classification de l'OMS du benfluorex a toujours été différent de celui de la fenfluramine et dexfenfluramine. Il correspondait avant le retrait à « Autres médicaments du diabète » alors que les fenfluramines ont toujours été

classées en «anorexigènes ».

L'effet anorexigène s'il apparait indiscutable se traduit lors des traitements chroniques chez l'homme par une réduction modeste du poids, comme cela a été le cas en fait, d'une manière générale avec tous les anorexigènes (perte de 1 ou 2 kg par rapport au placebo), en partie par développement d'un phénomène de tachyphylaxie, bien démontré avec l'amphétamine (par épuisement des stocks de neuromédiateurs centraux, la sérotonine plus spécifiquement pour les actions des fenfluramines). Cependant, une grande variabilité inter-individuelle existe et certains patients peuvent présenter des pertes de poids plus importantes.

Dans l'étude de Moulin (benfluorex versus placebo), la perte de poids n'est pas significative par rapport au placebo.

Chez la souris diabétique ob/ob aucune réduction de poids ni de prise de nourriture n'est observée par rapport aux souris témoins. Mais, comme l'énonçait Le Douarec en 1979, les modèles expérimentaux de souris obèses sont très peu sensibles à l'action des anorexigènes.

Données pharmacocinétiques du benfluorex

Après administration par voie orale, il est en fait complètement et très rapidement métabolisé par des estérases plasmatiques et intestinales en S422. Ce métabolite primaire est alors lui-même dégradé en deux métabolites secondaires le S1475 **et le S585 la dl-norfenfluramine** (qui se sépare elle-même en ses deux isomères L et D). Cette dernière est elle-même secondairement désaminée et hydroxylée pour former le m-trifluorométhyl-phénylpropane-diol puis l'acide m-trifluorométhyl benzoïque. Celui-ci sera conjugué avec la glycine pour former l'acide m-trifluorométhyl hippurique éliminé par voie urinaire.

Les concentrations circulantes dans le plasma de benfluorex sont trop faibles pour être détectées même avec les techniques récentes de dosage incluant la LC-MS-MS (limite de quantification = 0.4 ng/ml dans l'étude de bioéquivalence soumise par les laboratoires Merck Génériques pour leur dossier de générique de benfluorex en 2006).

Les activités des métabolites S422 et S1475 sont a priori inexistantes aux concentrations plasmatiques obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques (concentrations inférieures à 100 nanoM pour la Camx du S-422 après 150 mg, 3 fois / j de benfluorex chez le sujet sain pendant 10 jours). In vitro le S422 n'est actif sur le métabolisme des acides gras et du glucose qu'à des concentrations supérieures à 10 microMolaires (voire milimolaires) (Kohl et al, Mazière et al, Bailey et al) alors que le S1475 est pratiquement inactif (Kohl et al).

De plus, la demi-vie d'élimination plasmatique de la Nor-fenfluramine est de 20 ± 6.2 h et celle du S est de 4 ± 1.2 h dans l'étude de bioéquivalence déposée par les laboratoires Merck Génériques / Mylan dans le cadre du dépôt d'AMM d'un médicament générique de benfluorex en 2005. Ainsi, c'est dl-norfenfluramine qui va s'accumuler lors des administrations répétées et non pas le S422. Les niveaux de concentrations plasmatiques à l'équilibre seront ainsi plus élevés en dl-norfenfluramine qu'en S-422 (cf tableau annexe 2).

Le benfluorex peut donc être considéré comme un précurseur du métabolite actif la nor-fenfluramine.

En 1993 les laboratoires Servier ont réalisé une étude pharmacocinétique chez le sujet sain. nt les niveaux d'exposition des produits parents et des métabolites de la fenfluramine, de la d-fenfluramine et du benfluorex, administrés aux doses thérapeutiques usuelles soit 30 mg/j de d-fenfluramine, 60 mg/j de fenfluramine et 450 mg/j de benfluorex pendant 10 jours.

Les données pharmacocinétiques montrent qu'à l'état d'équilibre et aux doses thérapeutiques, le niveau d'exposition (Cmax et AUC) pour la Norfenfluramine est

comparable après administration de benfluorex, fenfluramine et d-fenfluramine. Dans le cas de la d-fenfluramine, l'exposition relative (AUC) à la d-norfenfluramine représente environ 50% de l'exposition de la dexfenfluramine,. Cette valeur est de 37 % pour la fenfluramine. A l'inverse, pour le benfluorex, la d-norfenfluramine ne représente qu'environ 4% de l'exposition aux autres métabolites S422 et S1475.

Dans la mesure où c'est le métabolite actif la d-norfenfluramine qui apparait rendre compte de la majorité de l'effet anorexigène, les différences de doses développées entre les trois fenfluramines « parentes » correspondent à l'ajustement des doses nécessaires à administrer pour obtenir une efficacité thérapeutique anorexigène similaire (en relation donc avec un niveau de production similaire du métabolite actif la d-norfenfluramine).

Mécanismes des actions périphériques pulmonaires et cardiaques des substances fenfluraminiques (Fenfluramines, norfenfluramine et benfluorex) : interactions avec les récepteurs sérotoninergiques périphériques (cardiaques et pulmonaires)

Des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT₁ se retrouvent au niveau pulmonaire et 5HT₂ au niveau des valves cardiaques.

La famille des récepteurs 5-HT₂ englobe trois types de récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}.

La présence de sérotonine extracellulaire est transduite par ces récepteurs via G α_q (sous-unité α de la protéine G)- PLC β (phospholipase C β) et induisant une augmentation du calcium cytosolique et l'activation de la protéine kinase C (PKC). Néanmoins, la transduction du signal par ces récepteurs peut emprunter différentes voies qui dépendent du type de cellules dans lesquelles ils sont exprimés et du niveau de l'expression de ces récepteurs.

Ces différentes voies peuvent être divisées en trois catégories :

- génération d'un second messager
- mitogénèse
- anti-apoptose

Les conséquences majeures de la transduction par les récepteurs 5-HT_{2B} sont les réponses mitotiques et anti-apoptotiques qui ont un rôle essentiel dans le développement et tout particulièrement dans le développement cardiaque.

La *fenfluramine* et la *d-norfenfluramine* ont une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1D/1B}. La *d-norfenfluramine* a une faible affinité pour le récepteur 5-HT₇ mais en revanche, la *fenfluramine* et la *d-norfenfluramine* ont une plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} : ce sont des agonistes partiels pour 5-HT_{2A} et des agonistes complets pour 5-HT_{2C}.

La *d-norfenfluramine* a une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT_{2B} que pour les récepteurs 5HT_{1B}. C'est un agoniste entier vis-à-vis des récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{2B}.

Les interactions des différentes substances pharmacologiques en cause avec les récepteurs sérotoninergiques sont encore compliquées par le fait que les propriétés agonistes partielles des différentes substances peuvent venir réduire les actions des agonistes entiers que présentent certains de leurs métabolites comme la *norfenfluramine* sur les récepteurs 5HT_{1B} et surtout 5HT_{2B}.

Cependant, aucune donnée expérimentale n'a documenté l'impact de la présence des différents métabolites sur les effets de la *d-norfenfluramine* in vivo.

Récepteurs sérotoninergiques, fenfluramines et hypertension artérielle pulmonaire

Les dérivés fenfluraminiques peuvent induire des Hypertensions Artérielles Pulmonaires (HTAP) par une interaction complexe et spécifique avec les actions de la sérotonine au niveau du tissu artériel pulmonaire. D'autres médicaments retirés du marché ont été reconnus responsables de l'apparition d'HTAP, comme l'*aminorex* (retiré du marché en 1968 en Autriche, Allemagne et Suisse où il était commercialisé) et la *phentermine* (interdite en France en 1999 avec tous les amphétaminiques).

Les mécanismes et récepteurs en jeu dans les effets toxiques pulmonaires de la sérotonine ne sont probablement pas les mêmes qu'au niveau valvulaire cardiaque. Le développement d'une HTAP par l'action des fenfluramines fait intervenir une interaction complexe et spécifique au niveau artériel pulmonaire entre le transporteur transmembranaire de la sérotonine et les récepteurs 5HT_{1B} des cellules musculaires lisses pulmonaires. Il existe une synthèse

importante de sérotonine au niveau pulmonaire par l'action de la tryptophane hydroxylase qui synthétise la sérotonine au niveau des cellules de l'endothélium pulmonaire à partir du tryptophane. La sérotonine ainsi formée au niveau de l'endothélium va stimuler les récepteurs sérotoninergiques des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire et entraîner d'une part une vasoconstriction de l'artère et des artérioles pulmonaires et d'autre part une hypertrophie et prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, **entraînant ainsi une augmentation des résistances artérielles du territoire pulmonaire et donc une HTAP lors d'une stimulation chronique sérotoninergique.**

Les fenfluramines ainsi que la phentermine agissent en inhibant le transport transmembranaire de la sérotonine (par compétition de substrat au niveau du transporteur), ce qui induit une plus grande concentration de la sérotonine face aux récepteurs 5HT1B des cellules musculaires lisses. Il en résulte ainsi une hyperstimulation de ces récepteurs à l'origine du développement de l'HTAP. Les fenfluramines et leurs métabolites, la d-norfenfluramine en particulier stimulent également directement les récepteurs sérotoninergiques de types 5HT1B.

Les HTAP ont été beaucoup plus fréquemment observées avec la d-fenfluramide (l'isomère) qu'avec le benfluorex : Ainsi jusqu'au 31 Décembre 1997, 66 cas d'HTAP en relation avec la prise d'Isoméride avaient été notifiés à l'AFSSAPS par les centres de pharmacovigilance (n'incluant donc pas tous les cas notifiés auprès des laboratoires Servier) alors que 18 cas ont été rapportés avec le pondéral et un seul avec le médiateur (jusqu'en décembre 1997 également par les CRPV).

Plusieurs explications peuvent en rendre compte :

- soit l'amplitude de l'effet de la d-norfenfluramine, métabolite actif commun, est réduite par la présence des différents métabolites du benfluorex ou surtout par la présence de l'isomère l de la nor-fenfluramine en tant qu'agonistes partiels. Cette hypothèse est soulevée par Rothman et al 2000 pour la fenfluramine et son interaction avec les récepteurs 5HT2 « In the case of fenfluramine, d-fenfluramine and l-fenfluramine have lower efficacy (40%) at the 5HT2B receptor than d-norfenfluramine (75%) and achieve blood levels twice that of norfenfluramine. This indicate that the parent drugs would partially antagonize activation of the 5HT2B receptors by d-norfenfluramine ». Ceci pourrait donc s'appliquer à la fenfluramine mais pas au benfluorex puisque ce dernier est d'emblée hydrolysé et transformé en S422 (inactif aux concentrations plasmatiques atteintes en thérapeutique) puis à la d et l norfenfluramine. Seule l'interaction entre ces deux énantiomères pourrait donc expliquer une réduction de l'effet de la d-norfenfluramine.

Le résultat de l'interaction entre agonistes dépend des différentes affinités et des différentes activités des agonistes vis-à-vis des récepteurs 5HT1B au niveau des artères pulmonaires et 5HT2b au niveau cardiaque.

- Plus probablement, le niveau des ventes d'isoméride a en fait été beaucoup plus important que celui du benfluorex pendant les années de la commercialisation de l'isoméride (de 1985 à 1997). 7 millions de patients environ en France ont reçu l'isoméride pendant cette période alors que le nombre total de patients ayant pris du benfluorex en France a été d'environ 5 millions sur une période trois fois plus longue (cf figure en annexe 4). Le nombre de patients exposés à l'isoméride a donc été beaucoup plus important dans les années 1985-1997 que celui des patients exposés au benfluorex, ce qui peut expliquer pourquoi les HTAP ont été détectées surtout d'abord avec l'isoméride. Le pondéral a été mis sur le marché le premier en 1965, mais le niveau de ses ventes a aussi été beaucoup plus faible par rapport à celui de l'isoméride, puisque le nombre de patients traités par pondéral est estimé autour de 2 Millions de 1972 à Octobre 1992.

- Pour certains cas d'HTAP, les patients avaient pris successivement de l'isoméride puis du benfluorex après le retrait de l'isoméride. Dans ces cas les HTAP ont plutôt été rapportées à l'isoméride et non pas au benfluorex.
- Le fait que le benfluorex n'a pas été présenté comme anorexigène (mais quand même utilisé comme tel en partie) a probablement réduit la détection de sa responsabilité dans la survenue de certains cas d'HTAP et a peut être réduit par ce fait le nombre des notifications de cas d'HTAP par les médecins.
- Le fait que le benfluorex soit à prendre en trois prises par jour peut avoir réduit son observance par rapport à celle de l'isoméride (deux prises / j) pouvant rendre compte lors des traitements chroniques d'une exposition plus faible en nor-fenfluramine avec le benfluorex par comparaison avec l'isoméride.
- Enfin, la commercialisation du pondéral a démarré avec un dosage à 30 mg seulement pour être remplacé plus tard par le pondéral retard dosé à 60 mg. Ceci peut expliquer le moindre nombre de cas d'HTAP notifiés avec le pondéral par rapport à l'isoméride (moindre dosage et plus faible nombre de patients traités).

Valvulopathies

Récepteur sérotoninergiques 5-HT_{2B} et valvulopathies.

La famille des récepteurs 5-HT₂ englobe trois types de récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}.

La présence de sérotonine extracellulaire est transduite par ces récepteurs via Gα_q (sous-unité α de la protéine G)- PLCβ (phospholipase Cβ) et induisant une augmentation du calcium cytosolique et l'activation de la protéine kinase C (PKC). Néanmoins, la transduction du signal par ces récepteurs peut emprunter différentes voies qui dépendent du type de cellules dans lesquelles ils sont exprimés et du niveau de l'expression de ces récepteurs.

Ces différentes voies peuvent être divisées en trois catégories :

- génération d'un second messenger
- mitogénèse
- anti-apoptose

En plus de réguler les fonctions cellulaires (e.g contraction-relaxation du muscle lisse), les conséquences majeures de la transduction par les récepteurs 5-HT_{2B} sont les réponses mitotiques et anti-apoptotiques qui ont un rôle essentiel dans le développement et tout particulièrement pour le cœur.

La stimulation du récepteur 5-HT_{2B}, présent sur les valves mitrales et aortiques humaines, est estimée responsable de l'induction de valvulopathies cardiaques chez l'Homme (Fitzgerald LW et al., Mol.Pharmacol. 2000;57: 75-81) par stimulation du développement et de l'activité des fibroblastes présents au sein du tissu valvulaire. La stimulation des fibroblastes induit la production et l'accumulation de protéines de type collagène induisant ainsi une infiltration fibreuse des valves et des cordages.

Jusqu'au début des années 2000, le mécanisme de développement des valvulopathies était inconnu, les études de pharmacologie expérimentale ont graduellement permis d'élucider ce mécanisme.

C'est en 2000 que la norfenfluramine a été identifiée comme possédant une action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B} (Fitzgerald LW et al., Mol.Pharmacol. 2000;57: 75-81). La fenfluramine elle-même et la d-fenfluramine sont également des agonistes (pleins ou partiels) des récepteurs 5HT_{2B}.(Rothman, 2000).

La susceptibilité individuelle varie d'un patient à l'autre expliquant que les patients qui développent une HTAP ne développent pas forcément une valvulopathie associée et réciproquement.

De plus, la cinétique de développement des lésions cardiaques et pulmonaires est aussi différente. Les lésions valvulaires peuvent apparaître au bout de 3 mois d'exposition aux fenfluramines alors que le développement d'une HTAP peut prendre plusieurs années.

Les premiers cas de valvulopathies induites par la prise de dérivés fenfluraminiques datent de 1997, raison de leur retrait du marché aux USA.

Type et fréquence des lésions valvulaires

Les lésions observées sont un épaississement de la valve aortique et pour la valve mitrale ou tricuspide, un épaississement de la valve avec épaississement des cordages et rétraction de l'appareil valvulaire entraînant une régurgitation de la valve atteinte (mitrale, aortique ou tricuspide).

L'aspect anatomopathologique est celui d'une valve épaissie, blanchâtre recouverte d'une sorte de plaque recouvrant la valve et entourant les cordages, sans altération propre du tissu valvulaire lui-même.

Ces lésions ressemblent à celles observées chez les patients présentant des tumeurs carcinoïdes sécrétant de fortes quantités de sérotonine, ou lors de traitements chroniques avec les dérivés de l'ergot de seigle, type méthysergide dont le métabolite la méthyl ergonovine est le plus puissant agoniste connu des récepteurs 5HT_{2B}. Les lésions valvulaires observées en présence de tumeur carcinoïde touchent cependant préférentiellement la valve tricuspide car la majeure partie de la sérotonine circulante veineuse va être métabolisée lors de son passage dans la circulation pulmonaire après avoir été recaptée par le transporteur des cellules endothéliales pulmonaires.

D'après la publication de 2003 de Hopkins-Paul-N (BMC-Cardiovascular-disorders), le risque d'apparition d'une fuite aortique avec les dérivés fenfluraminiques est multiplié par un facteur 19 (IC 95% 16 à 23) et celui de fuite mitrale par un facteur 6 (IC 95% 4 à 8.6).

Dans une méta-analyse publiée en 2002 dans l'American Heart Journal (Sachev-Molly et al), le risque de lésion valvulaire est estimé augmenté d'un facteur 2.2 lorsque la durée de traitement est supérieure à 3 mois.

Enfin, dans une série publiée en 2008, chez 5743 patients traités par fenfluramines (Dahl-Charles et al BMJ) dans un seul centre cardiologique américain, la prévalence de la régurgitation aortique était de 19.6% et de 11.8% pour la valve mitrale. La durée de la prise de fenfluramine a été retrouvée comme facteur favorisant. Une HTAP a été retrouvée fréquemment associée à la fuite mitrale mais pas à la fuite aortique. Avec un suivi de 30 mois, la fuite aortique s'est aggravée dans 15% des cas, est restée stable dans 63% et s'est améliorée dans 21% des cas. Les chiffres correspondant pour la fuite mitrale ont été de 25%, 47% et 28%. **Une chirurgie valvulaire a été effectuée chez 38 patients (0.66%), avec dans 25 cas des lésions très évocatrices d'une étiologie médicamenteuse type agoniste sérotoninergique.**

Actions métaboliques périphériques du benfluorex

Le benfluorex et ses métabolites ont une action périphérique sur le métabolisme du glycogène. Ils diminuent la production hépatique de glucose et agissent sur la néoglucogénèse, améliorant la sensibilité à l'insuline et l'insulinorésistance musculaire. Le benfluorex n'aurait pas d'action sur l'insulinosécrétion.

Action périphérique sur le métabolisme du glycogène.

Des études *in vitro* sur modèles cellulaires ont montré que benfluorex et son principal métabolite (S422) ont un double effet sur le métabolisme du glycogène.

1. Sur hépatocytes de rat en culture, on observe une augmentation de la synthèse de glycogène stimulée par l'insuline et une diminution de la glycogénolyse stimulée par le glucagon (Melin, 1991). La glycogénolyse hépatique est diminuée par une inhibition d'une enzyme : le glycogène phosphorylase.

2. La production hépatique de glucose est diminuée avec un effet sur la néoglucogénèse par une inhibition de la PEPCK (phosphoenol pyruvate carboxykinase) (Tielens, 1993 ; Zorzano, 1996). Les travaux de Kohl et Pégorier (Kohl, 2002) ont permis de préciser cet aspect du mécanisme d'action. L'expression des gènes codant pour les enzymes de différentes voies métaboliques a été étudiée sur hépatocytes isolés.

Le benfluorex et son métabolite principal S422 ont un effet direct et dose-dépendant sur l'expression de la PEPCK, enzyme-clé de la néoglucogénèse. Cet effet est quantifié : l'expression étant réduite à un niveau correspondant à 24 % et à 12 % de la valeur contrôle, pour le principe actif et son métabolite respectivement, à la concentration de 100 micromolaire.

3. Le benfluorex exerce, de plus, un effet inhibiteur sur l'expression de la CPT I (carnitine palmitoyl transférase), enzyme responsable du transport des acides gras à longue chaîne à l'intérieur de la mitochondrie, étape préalable à la β oxydation.

Ainsi, la réduction de la production hépatique de glucose serait liée pour partie à la réduction de la β oxydation, privant la voie de la néoglucogénèse de ses substrats énergétiques.

Action sur l'insulinosensibilité.

Etudes chez l'animal. Plusieurs études, portant sur des modèles animaux d'insulinorésistance et/ou de diabète, ont montré que le benfluorex améliore la tolérance au glucose et l'insulinosensibilité en utilisant la technique du clamp euglycémique hyperinsulinique (Brindley, 1991; Portha, 1993; Serradas, 1993; Storlien 1993). Le principe de cette technique repose sur une perfusion d'insuline exogène à débit continu associée à une perfusion variable de glucose, adapté de façon à maintenir la glycémie constante. Si la dose d'insuline est suffisante pour inhiber la production hépatique de glucose, la quantité de glucose perfusé est le reflet de la sensibilité à l'insuline, plus elle sera importante, plus la sensibilité est élevée.

Le benfluorex améliore l'insulino-résistance musculaire avec une augmentation du transporteur de glucose GLUT-4 (Sevilla, 1999; Storlien, 1993 ; Zorzano 1996) et de l'oxydation du glucose (Bailey, 1992).

Le benfluorex n'a pas d'effet direct sur la sécrétion d'insuline à l'état basal dans des conditions de stimulation (induction par le glucose ou l'arginine) chez le rat diabétique (Portha, 1993; Serradas, 1993).

Etudes chez l'homme. Chez l'homme, l'effet insulino-sensibilisateur du benfluorex a été étudié dans 3 études de clamp hyperinsulinique euglycémique (Bianchi, 1993 ; De Feo, 1993 et Ricchio, 1993).

Deux de ces études ont étudié la production hépatique de glucose; une étude (De Feo) a montré une diminution de cette production; l'autre étude (De Ricchio) n'a pas mis en évidence de variation.

Une étude complémentaire de Bianchi réalisée en 1996 n'avait pas montré d'amélioration de la consommation de glucose sous benfluorex.

Conclusions. Sur la base de ces éléments, aucune certitude sur le mécanisme d'action de cette molécule n'a pu être mise en évidence. L'ensemble des résultats a conduit à mettre en place deux études pivot visant à confirmer l'efficacité hypoglycémiante du benfluorex chez les patients diabétiques de type 2 (Moulin 2006, Del Prato 2003). L'effet hypoglycémiant dans l'étude Moulin s'est traduit par une réduction de 0.82% dans le groupe benfluorex versus +1% dans le groupe placebo après 18 semaines de traitement. L'étude REGULATE a par la suite comparé l'efficacité du benfluorex à celle de la pioglitazone.

Cependant, sur l'ensemble des données de ces études cliniques chez les patients diabétiques, compte tenu de la relative faible amplitude de l'effet sur la glycémie, des critiques méthodologiques, ainsi que la non fiabilité de certains résultats (cf inspections des centres de l'étude Moulin), l'indication du benfluorex comme médicament anti-diabétique n'a pas été retenue par l'AFSSAPS et seule l'indication du benfluorex comme adjuvant au régime chez le diabétique en surcharge pondérale a été maintenue.

Conclusion :

1. Les fenfluramines (fenfluramine, d-fenfluramine et benfluorex) ont été initialement développées par les laboratoires Servier pour séparer les effets anorexigènes des effets stimulants du système nerveux central qui sont ceux de l'amphétamine.

Ce sont des composés trifluorés, substitués en meta du cycle phényl, de la molécule de base des anorexigènes, la phényléthylamine.

Leur effet principal anorexigène passe par des mécanismes sérotoninergiques centraux (inhibition du recaptage de la sérotonine par les terminaisons nerveuses sérotoninergiques et stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux).

Les complications pulmonaires et valvulaires cardiaques observées lors des traitements au long cours par les fenfluramines sont dues à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT1B (pour l'artère pulmonaire) et 5HT2B pour les valves cardiaques, avec l'inhibition du recaptage de la sérotonine qui joue également un rôle dans le développement de l'HTAP.

Ils possèdent aussi des effets périphériques sur le métabolisme lipidique et glucidique qui in fine n'ont pas été considérés comme thérapeutiquement suffisants pour un libellé d'AMM comme médicament du diabète.

Une partie au moins de leurs effets provient de l'activité de leurs métabolites et en particulier de leur métabolite principal la d-nor-fenfluramine.

2. Le benfluorex est complètement métabolisé et ne circule dans le plasma qu'à des concentrations indétectables, car il est immédiatement transformé en son métabolite S422, puis en métabolite S1475 et en norfenfluramine.

Cette caractéristique métabolique du benfluorex conduit les laboratoires Servier eux-mêmes à

écrire, en 1999, que le benfluorex est un précurseur (« *a pro-drug* ») de son métabolite S422, sans attribuer toutefois à ce dernier la moindre activité pharmacologique et alors même que le S422 est de surcroît transformé partiellement en norfenfluramine.

Répetons que la norfenfluramine a des propriétés anorexigènes puissantes et représente l'amine de base qui a servi au développement des autres composés, notamment les fenfluramines.

Après administration de dexfenfluramine (ISOMERIDE®), de fenfluramine (PONDERAL®) et de benfluorex (MEDIATOR®) aux doses préconisées en thérapeutique, les niveaux des concentrations plasmatiques de la norfenfluramine (exposition : C_{max} et AUC) sont similaires : 25-30 ng/ml pour la C_{max} de d-norfenfluramine (cf tableau de l'annexe 2).

Les métabolites soit sont inactifs (S-1475) soit inactifs (S-422) aux concentrations plasmatiques obtenues lors de l'administration des doses de 450 mg / j en trois prises. De plus la demi-vie du S 422 est beaucoup plus courte (4h) que celle de la norfenfluramine (20h), cette dernière atteignant ainsi des niveaux de concentrations à l'équilibre trois fois supérieurs à celles du S-422 en termes d'AUC 0-24h..

Les différences entre les doses préconisées pour les trois fenfluramines (dexfenfluramine 30 mg/j, fenfluramine 60 mg/j et benfluorex 450 mg/j) correspondent en réalité aux doses nécessaires pour atteindre une même concentration plasmatique de norfenfluramine et, ce faisant, pour obtenir un effet anorexigène comparable.

Le benfluorex doit donc être considéré comme un précurseur de la substance véritablement active : la nor-fenfluramine.

Et d'ailleurs, il est remarquable de relever la conclusion de Goudie et al en 1974 sur le rôle de la norfenfluramine, peu avant la mise sur le marché du médiateur : « The data reported in this paper provide evidence which implicates Norfenfluramine as a *mediator* of the actions of fenfluramine »...

Annexe 1

Bibliographie :

1/ Références sur la pharmacologie générale du benfluorex :

Seminar proceedings :

Amphetamines and related compounds : Proceedings of the Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy. Edited by E Costa and S Garattini. Raven Press, New York, 1970.

- John H Biel : Structure-Activity relationships of amphetamine and derivatives.
- LG Beregi, P Hugon, JC Le Douarec, M Laubie and J Duhault : Structure-Activity relationships in CF₃ substituted phenethylamines
- J Duhault, C Malen. Effect of a fenfluramine derivative (S992) on lipid and sugar metabolism.

Seminar on fenfluramine and obesity

Nassau , Bahamas, 22-26 Fevrier 1971. Published in a supplement of the South African Medical Journal , 1971.

Proceedings of a symposium held in Marbella Spain, 11-16 March 1974. Published in 1975 as a supplement of the Post graduate Medical Journal : Fenfluramine and derivatives.

Bailey CJ, Page T, Day C, Thorburn CC. Acute effect of benfluorex on glucose metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 1992; 44, 379-382.

Beckett AH, Shenoy EVB, Brookes LG. The absorption, metabolism and elimination of +-N-(2-benzoyloxyethyl)norfenfluramine (JP992) in man. *J Pharma. Pharmac* 1972, 24, 281-288.

Blundell JE. Possible mechanism for the effect of anorexic agents on feeding and hoarding behaviour in rats. *Psychopharmacologia*, 1971, **22**, 224-229.

Blundell JE, Latham CJ, Leshem MB et al. Differences between the anorexic actions of amphetamine and fenfluramine, possible effects on hunger and satiety. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, **28**, 471/477.

Boissier JR : *Thérapie* 1962 : Pharmacologie des anorexigènes. *Thérapie* 1962, XVII, 803-825.

Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex *European Respiratory Journal* 2009, 33 : 684-688.

Burger A J, Charlamb M J, Singh S et al. Low risk of significant echocardiographic valvulopathy in patients treated with anorectic drugs. *International Journal of cardiology*, Jul 2001, vol. 79, n° 2-3, p. 159-65.

Caccitolo J A , Connolly H M, Rubenson D S et al. Operation for anorexigen-associated valvular heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Oct 2001, vol 122, n° 4, p. 656-64.

Charbonnier (A.), Dpveux (P.), Neuman (M.) et al. Effet d'un nouvel anorexigène, le chlorhydrate de clobenzorex sur les lipides mobilisables de l'homme. *Thérapie* 1972, **27**, 831-848.

Charbonnier A, Nepveux P, Neuman G et D Fluteau. L'effet aigu d'une substance anorexigène longue action le pamoate de phéndimétrazine sur la mobilisation des lipides plasmatiques de l'Homme. *Thérapie* 1976, 31 ; 431-445.

Connolly HM, Crary JL, Mc Goon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *The New England Journal of Medicine* Volume 337, August 28, 1997 Number 9.

Dahl Charles F, Allen Marvin R, Urie Paul M, Hopkins Paul N. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use : an analysis of 5743 individuals. *BMC medicine*, 2008, vol. 6, p. 34, ISSN : 1741-7015.

Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *BMJ* 1981, 283, 283; p 881 -

Ehrich (W.E.), Krumbhaar (E.B.). The effects of large doses of benzedrine sulphate on the albino rat : functional and tissue changes. *Ann. Int. Med.* 1937 **10**, 1874-1888.

Follath F, Burkart F, Schweizer W. Drug-induced Pulmonary Hypertension. *BMJ*, 1971, 1; 265-266.

Frachon I, Etienne Y, Jobic Y et al. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease : a Case-Control Study. *PLoS ONE*. April 2010 ; volume 5 ; Issue 4 ; e10128

Garattini S, Jori A, Buczko W, Samanin R. The mechanism of action of fenfluramine. *Post Graduate Medical Journal*, 1975, suppl 1, 51, 27-35.

Gardin J M, Weissman N J, Leung C et al.. Clinical and echocardiographic follow-up of patients previously treated with dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA : the Journal of American Medical Association* Oct 24-31 2001, vol. 286, n° 16, p. 2011-4, ISSN : 0098-7484.

Gobbi M, Pazazzoli A, Mennini T . In vitro studies on the mechanism by which + norfenfluramine induces serotonin and dopamin release from the vesicular storage pool. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 358 : 323 – 327.

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 (Berlin)* 1974, 38; 67 – 74.

Greffe-Guillaume, Chalabreysse-Lara, Mouly-Bertin Carine et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine detected 7 years after discontinuation of treatment. [Ann Thorac Surg.](#) 2007 Apr;83(4):1541-3.

Gross S B ; Lepor N E . Anorexigen-related cardiopulmonary toxicity . Reviews in cardiovascular medicine Fall 2000 , vol 1, n° 2 p 80-09, 102.

Hetherington AW, Ransson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat . Record*, 1940, 78, 149-172.

Hopkins P N ; Polukoff G I . Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003 Jun 11;3:5.

Krzentowski G, Pallikarakis N, Lacroix M et al Effets du benfluorex sur le devenir métabolique d'une surcharge glucosée orale chez le patient obèse avec tolérance au glucose diminuée. *Thérapie* 1979, 34 : 445-455.

Le Douarec JC, H Schmitt. Comparaisons pharmacologique de sept anorexigènes. *Thérapie*, 1964, XIX, 831-841.

Le Douarec JC . Les anorexigènes. Méthodes expérimentales d'étude, structures chimiques et classification. *Thérapie*, 1979 ; 34 131 – 153.

Kohl C, Ravel D, Girard J et Pegorier JP. Effects of benfluorex on fatty acids and glucose metabolism in isolated rat hepatocyte. *Dibetes*, 2002; 51/18, 2363-2368.

Leonard CA, Fujita T, Tedeschi DH , Fellows EJ. Neuropharmacology of DL alpha-methyl-p-trifluoromethylphenethyl amine hydrochloride (skf N° 74106A). *The pharmacologist* 1961, Abstracts of the American Society for pharmacology and experimental therapeutics.

Lüllmann-Rauch (R.) and Reil (G.H.). Fenfluramine-induced ultrastructural alterations in tissues of rats and guinea pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1974, **285**, 175.

Lullmann-Rauch R and Reil GH. Fenfluramine-induced ultrastructural alterartions in tissues of rats and guinea pigs. *Naunyn-Schmeideberg's Arch Pharmacol.* 1974, 285, 175.

Macrae SM. Peripheral and metabolic effects of fenfluramine, 780SE, norfenfluramine and hydroxyethylnorfenfluramine. A review. *Post Graduate Medical Journal*, 1975, 51 (suppl 1) 13 – 17.

MacLean Margaret R and Dempsie Yvonne. Serotonin and pulmonary hypertension – from bench to bedside ? *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Jun;9(3):281-6.

Mazière JC, Mazière C, Auclair M, Mora L , Arnaud O. The liver metabolite S-422 of the hypolipidemic drug benfluorex decreases cholesterol esterification in fibroblasts and monocyte-like cells. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 339-344.

Mekontso-Dessap A, MD ; F. Brouri, PhD ; O. Pascal, P Lechat et al. Deficiency of the 5-Hydroxytryptamine Transporter Gene Leads to Cardiac Fibrosis and Valvulopathy in Mice. *Circulation*. 2006 Jan 3;113(1):81-9. Epub 2005 Dec 27.

Mennini T, Bizzi A, Caccia S et al. Comparative studies on the anorectic activity of d-fenfluramine in mice, rats, and guinea pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1991; 343 : 483 – 490.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases : a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.

Nathanson MH. The central action of beta-amino-propyl benzene (benzédrine): Clinical observations. *J Amer. Med. Ass*. 1939, 108, 528-531.

Palmieri Vittorio, Arnett-Donna K, Roman Mary J et al. Appetite suppressants and valvular heart disease in a population based sample : the HyperGEN study. *The American Journal of medicine* 15 Jun 2002, vol. 112, N° 9, p. 710-5, ISSN : 0002-9343.

Poston 2nd W S, Foreyt J P. Scientific and legal issues in fenfluramine/dexfenfluramine litigation. *Texas medicine*, Feb., 2000, vol. 96, n° 2, p. 48-56, 85 refs, ISSN : 0040-4470.

Rafel Ribera Josefa, Casanas Munoz Roser, Anguera Ferrando Nuria et al. Valvular heart disease associated with benfluorex. *Revista Espanola de cardiologia* Feb 2003, vol. 56, n° 2, p. 215-6.

Roszowski AP, Kelley NM. A rapid method for assessing drug inhibition of feeding behavior. *J Pharmacol exp ther* 1963, 140, 367-374.

Roth BL, Drugs and Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 4;356(1):6-9.

Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM et al. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1999 Aug 24;100(8):869-75.

Rothman Richard B, Baumann Michael H. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy *Am J Ther*. 2009 Jul-Aug;16(4):354-64. Review.

Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al. High-Dose Fenfluramine Administration Decreases Serotonin Transporter Binding, but Not Serotonin Transporter Protein Levels, in Rat Forebrain. *Synapse*. 2003 Dec 1;50(3):233-9.

Rothman RB, S Yayanthi, X Wang et al. High-Dose Fenfluramine Administration Decreases Serotonin Transporter Binding, but Not Serotonin Transporter Protein Levels, in Rat Forebrain. Published 2003 Wiley-Liss, Inc.

Sachdev Molly, Miller William C, Ryan Thomas et al. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves : a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1065-73. Review.

Schmitt H, Le Douarec JC. Action de la fenfluramine, nouvel anorexiant sur l'activité électrique corticale du lapin. *Thérapie*, 1965, XX, 111-120.

Setola-Vincent, Roth-Bryan L. Screening the receptorome reveals molecular targets responsible for drug-induced side effects : focus on "fen-phen". *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005 Oct;1(3):377-87.

Tellier P. Fenfluramines, idiopathic pulmonary primary hypertension and cardiac valve disorders : facts and artifacts. *Annales de médecine interne*, Nov 2001, vol. 152, n° 7, p. 429-36, 29

Turner P, Bichi A, Slusarczyk, Franklin CS.

The peripheral actions of antiobesity drugs. *International Journal of Obesity*. 1982. 6/ 411-415.

Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P et al. Restrictive organic mitral regurgitation associated with benflurex therapy. *European Journal of Echocardiography Advance Access published March 17, 2010* .

Weir EK, Reeve HL, Huang JM et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation*. 1996 Nov 1;94(9):2216-20.

Weissman A, Schneider JA. Some anorectic and behavioral properties of p-1727, the p-trifluoromethyl analogue of amphetamine. *The pharmacologist, Abstracts of the American Society for Pharmacology and experimental therapeutics*. 1960; II, 71.

2/ références pour les données sur le métabolisme périphérique du benfluorex

Bailey CJ, Pâge T, Day C, Thornburn CC. Acute effect of benfluorex on glucose metabolism. *Biochem Pharmacol* 1992;44:379-82.

Bianchi R., Bongers V., Bravenboer B., Erkelens W. Effects of benfluorex on insulin resistance and lipid metabolism in obese type II diabetic patients. *Diabetes care*, volume 16, number 4, april 1993.

Brindley D.N., Hales P., Al-Sieni AI., Russel J.C. Decreased serum lipids, serum insulin and triacylglycerol synthesis in adipose tissue of JCR:LA corpulents rats treated with benfluorex. *Biochim Biophys Acta* 1991;1085:119-125.

De Feo P., Lavielle R., De Gregoris P., Bolli B. Anti-hyperglycaemic mechanisms of benfluorex in type II diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews*, Vol. 9, (Supplement 1), 35S-41S (1993).

Kohl C., Ravel D., Girard J., Pegorier JP. Effects of benfluorex on fatty acid and glucose metabolism in isolated rat hepatocytes: from metabolic fluxes to gene expression. *Diabetes* 2002;51:2363-2368.

Melin B., Blivet MJ., Caron M., Cherqui G., Arnaud O., Picard J., Capeau J., Effect of benfluorex on glucose and lipid metabolism and insulin action in cultured rat hepatocytes. *Diabetologia*, 1991;34: 488.

Portha B., Serradas P., Bailbe D., Blondel O., Picarel F. Effect of benfluorex on insulin secretion and insulin action in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Metab Rev* 1993;9 Suppl1:57S-63S.

Riccio A., Vigili de Kreutzenberg S., Dorella M., Da Tos V., De Biasi L., Marescotti M.C., Tiengo A., Del Prato S. Mechanism(s) of the blood glucose lowering action of benfluorex. *Diabetes/Metabolism Reviews*, Vol. 9, (Supplement 1), 19S-27S (1993).

Serradas P., Blondel O., Bailbe D., Portha B. Benfluorex normalizes hyperglycemia and reverses hepatic insulin resistance in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 1993;42:564-570.

Sevilla L., Guma A., Munoz P., Testar X., Palacin M., Zorzano A. Benfluorex improves muscle insulin responsiveness in middle-aged rats previously subjected to long-term high-fat feeding. *Life Sci* 1999;64:25-36.

Storlien LH., Oakes ND., Pan DA., Kusunoki M., Jenkins AB. Syndromes of insulin resistance in the rat. Inducement by diet and amelioration with benfluorex. *Diabetes* 1993; 42:457-462.

Tielens AGM., van den Heuvel JM., Schmitz MGJ., Geelen MJH. Effects of chronic benfluorex treatment on the activities of key enzymes of hepatic carbohydrate metabolism in old Sprague-Dawley rats. *Biochem Pharmacol* 1993;46:1539-44.

Zorzano A. Effect of benfluorex treatment on insulin resistance in aged rats subjected to high fat feeding. Study report January 1996.

Annexe 2

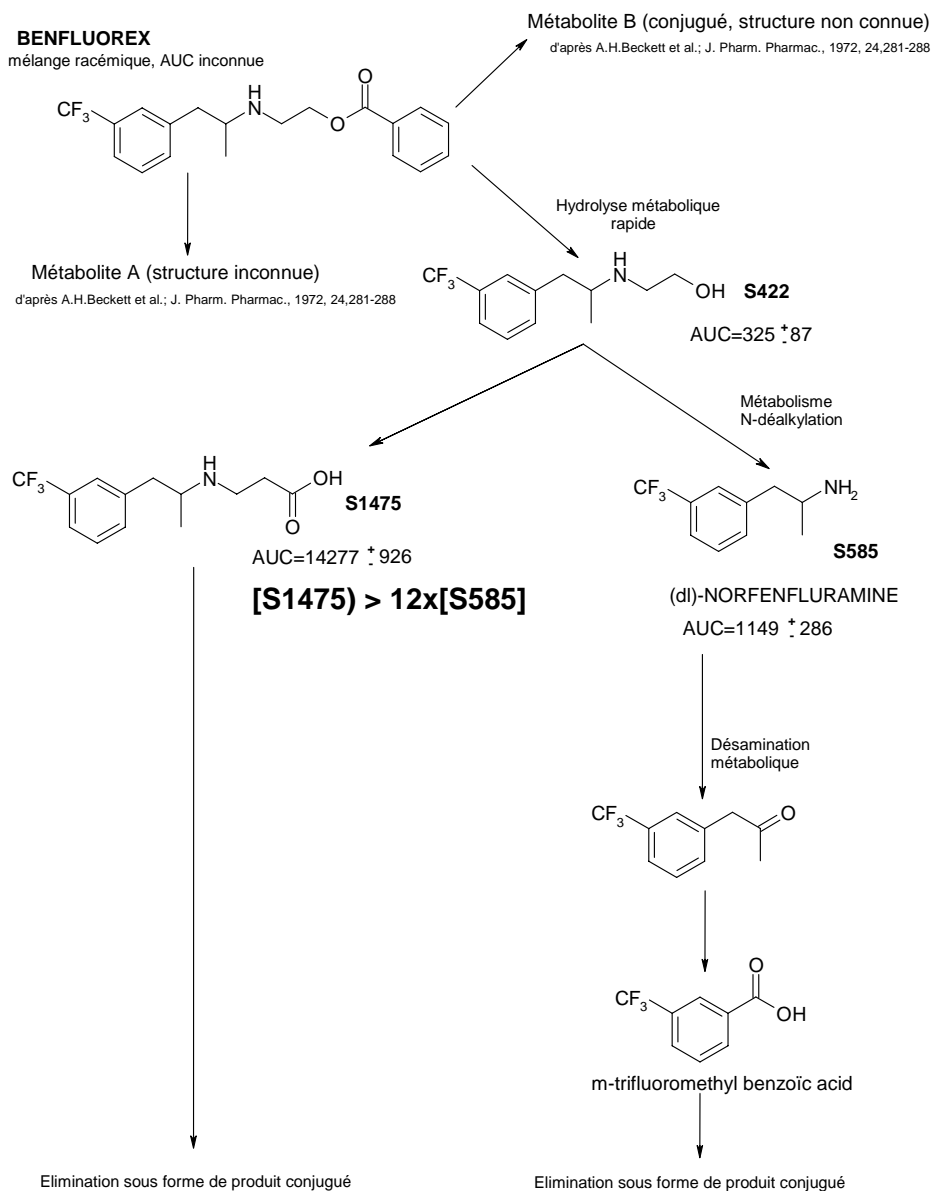
Données pharmacocinétiques comparatives chez le sujet sain entre fenfluramine, d-fenfluramine et benfluorex

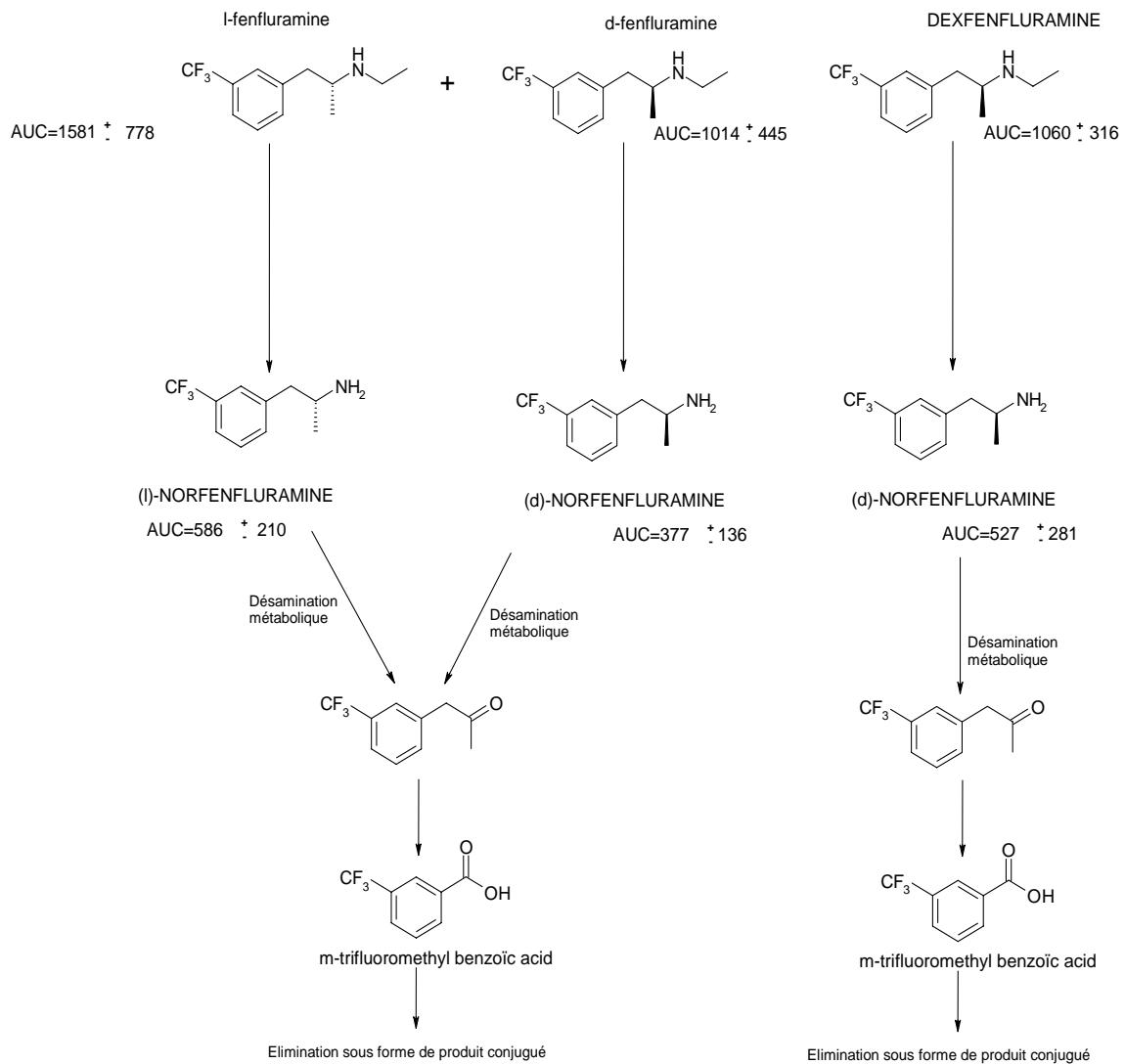
Tableau 1
Paramètres cinétiques à l'état d'équilibre chez le volontaire sain après traitement par benfluorex, dexfenfluramine et fenfluramine

		AUC 24 (ng.ml-1.h)	Cmin (24 h) (ng.ml-1)	Cmax (ng.ml-1)
Benfluorex 3 x 150 mg	S 422	325 ± 87	7 ± 2	22 ± 7
	S 1475	14277 ± 926	125 ± 52	1361 ± 233
	dl-norfenfluramine	1149 ± 286	43 ± 8	59 ± 15
Dexfenfluramine 2 x 15 mg	d-fenfluramine	1060 ± 316	34 ± 7	70 ± 15
	d-norfenfluramine	527 ± 281	18 ± 10	26 ± 13
Fenfluramine 60 mg	d-fenfluramine	1014 ± 445	33 ± 12	65 ± 26
	l-fenfluramine	1581 ± 778	54 ± 24	97 ± 47
	d-norfenfluramine	377 ± 136	14 ± 5	21 ± 8
	l-norfenfluramine	586 ± 210	21 ± 9	32 ± 13

Annexe 3

METABOLISME DU BENFLUOREX, FENFLURAMINE ET DEXFENFLURAMINE CHEZ L'HOMME

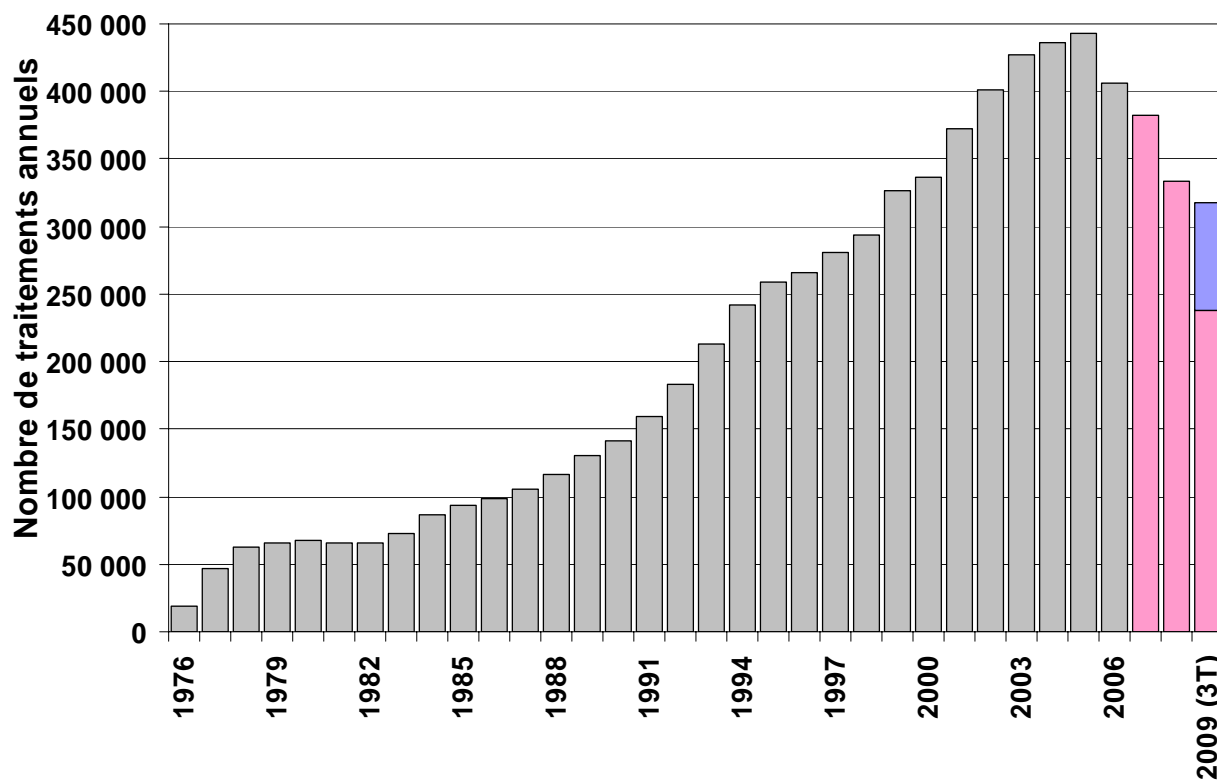




AUC 24 (ng.ml-1.h) administration benfluorex (3x150 mg), dexfenfluramine (2x15 mg) et fenfluramine (60 mg) pendant 10 jours chez les sujets sains
 Pour le Benfluorex [S585] <12 x [1475] et (dl) norfenfluramine ≈ 50 % (d)-norfenfluramine + 50 % (l)-norfenfluramine

Annexe 4 :

Nombre de traitements annuels de Médiateur (Données Servier communiqués à l'AFSSAPS)



Le tableau VIII représente les anorexigènes utilisés et montre bien cette appartenance au groupe des phényl-éthylamines. On retrouve en effet dans chacun des produits le squelette :

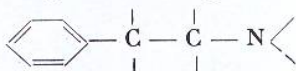
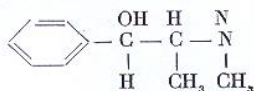
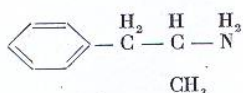


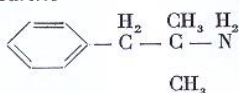
TABLEAU VIII



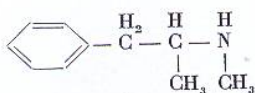
Ephédrine



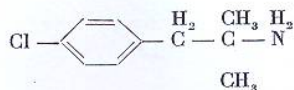
Amphétamine



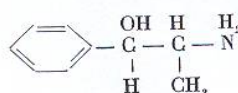
Phentermine



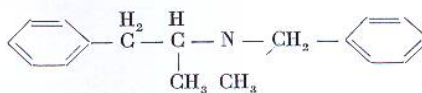
Méthamphétamine



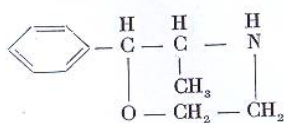
Chlorphentermine



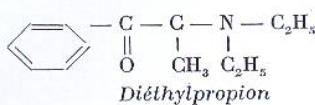
Phénylpropanolamine



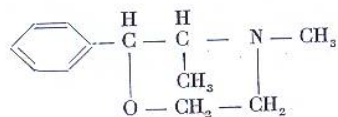
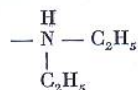
Benzphétamine



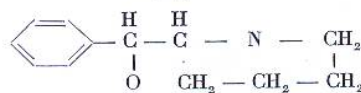
Phenmétrazine



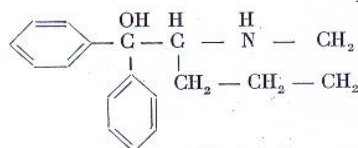
Diéthylpropion



Phendimétrazine



Acétophérane



Pipradrol

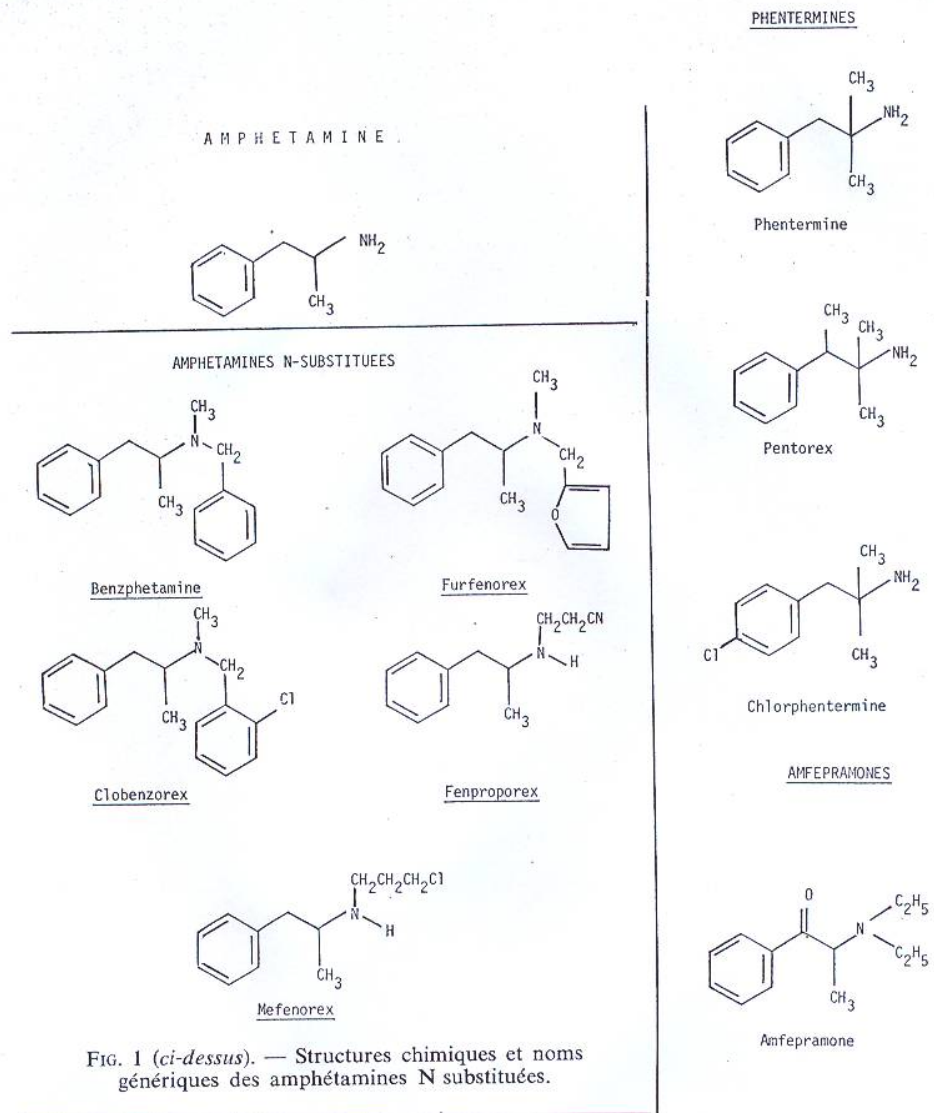


FIG. 2 (ci-contre). — Structures chimiques et noms génériques des phénylisopropylamines substituées sur la chaîne latérale.

c) Phénéthylamines et phénylisopropylamines cyclisées.

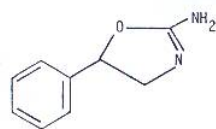
Il y a trois représentants dont deux sont disponibles en France (figure 3).

d) Phénylisopropylamines halogénées sur le noyau.

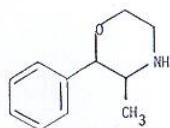
Seule la fenfluramine fait l'objet d'une spécialité pharmaceutique (figure 4).

e) Autres structures.

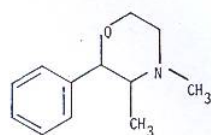
La diphéméthoxidine seule, stimulant central, appartenant à cette catégorie est disponible sur le marché français (figure 5).



Aminoxaphen

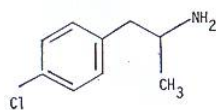


Phenmetrazine

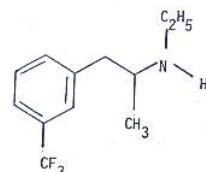


Phendimetrazine

FIGURE 3

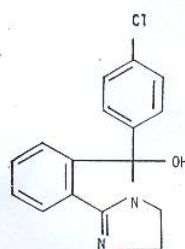


p-chloroamphétamine

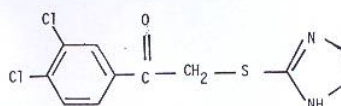


Fenfluramine

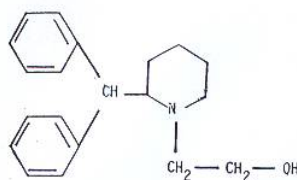
FIGURE 4



Mazindol



Dita



Diphéméthoxidine

FIGURE 5

FIG. 3. — Structures chimiques et noms génériques des phénéthylamines cyclisées.

FIG. 4. — Structures chimiques et noms génériques des phénylisopropylamines halogénées sur le noyau.

FIG. 5. — Structures et noms génériques ou de code des structures non amphétaminiques.

2. CLASSIFICATION PAR LES MÉCANISMES D'ACTION.

Les progrès réalisés au cours de la dernière décade dans le domaine des amines cérébrales concernant leur localisation, leur métabolisme et leurs effets, ont tout naturellement été appliqués à l'étude du mécanisme d'action des anorexigènes qui font l'objet de l'article suivant (Prof. H. SCHMITT).

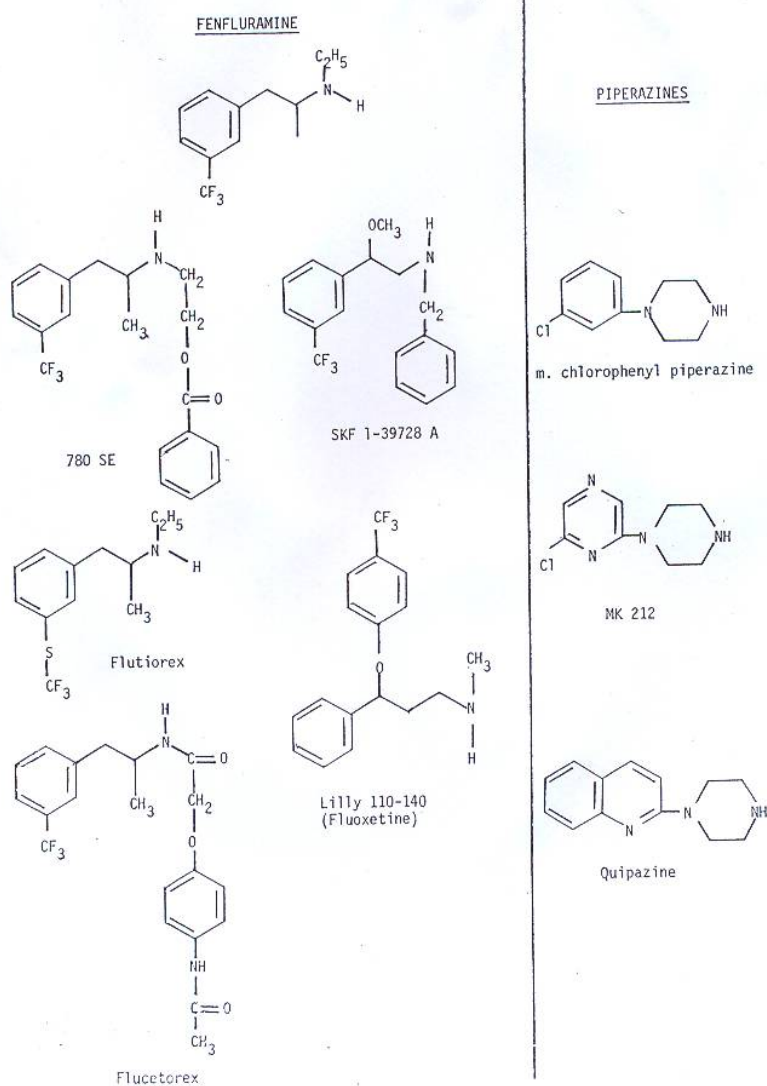


FIG. 6. — Structures et noms génériques ou de code des anorexigènes interférant avec la sérotonine cérébrale.