

MEDIATOR / BENFLUOREX

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE  
BESANCON

CHU Jean Minjoz 25030 BESANCON Cedex

493

**MEDIATOR ( benfluorex )**

ENQUETE OFFICIELLE

Comité Technique du 17 Décembre 1998

*Confidentiel*

M.DAVID-LAROCHE  
P.BECHTEL

Le MEDIATOR (chlorhydrate de benfluorex) est commercialisé en France depuis 1976, par le laboratoire BIOPHARMA, sous forme de comprimés, dosés à 150 mgL.  
La posologie recommandée est de 3 comprimés par jour.

Ses indications sont :

- adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies
- adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

Le benfluorex n'est pas classé dans les anorexigènes, mais lors de l'enquête sur les effets indésirables et les restrictions de délivrance de ces produits, le Comité technique de Pharmacovigilance a craint une déviation de l'utilisation du benfluorex comme anorexigène.

( Le benfluorex a d'ailleurs été inscrit dans la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales en même temps que les anorexigènes, 10 mai 1995).

Une enquête officieuse a été ouverte, suite à la première mise au point des effets indésirables du benfluorex, présentée lors du Comité Technique du 11 juillet 1995.

Deux mises au point ont été faites :

- le 30 Avril 1998 sur les effets indésirables du benfluorex, rapportés aux CRPV
- le 10 Septembre 1998 sur le métabolisme et les chiffres de vente du benfluorex.

Les effets indésirables rapportés dans les RCP sont :

- effets digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée
- asthénie
- somnolence
- état vertigineux

## DONNEES PHARMACOCINETIQUES ET METABOLIQUES CHLORHYDRATE DE BENFLUOREX

-----

### I- Pharmacocinétique.

L'absorption gastro-intestinale du chlorhydrate de benfluorex est complète et rapide, le T<sub>max</sub> est compris entre 1h et 2h.

Le volume de distribution est de 0.37+/- 0.03l/kg chez l'homme.

Chez le rat il est de 1.4l/kg.

Chez le chien de 1.6l/kg.

Chez le singe de 0.36l/kg.

Chez le babouin de 0.31l/kg

On notera que le volume de distribution est identique chez les primates et chez l'homme.

### II. Métabolisme.

Le benfluorex est rapidement métabolisé au niveau du foie. Il produit au moins 9 métabolites. (Fig 1). Des données récentes utilisant notamment des méthodes de détection spécifiques et sensibles ont permis de montrer qu'il existait deux métabolites principaux (fig 2) :

- le 1-(3 trifluorométhylphényl)-2N-2-(carboxyméthyl)amino propane (S1475)
- la norfenfluramine (S 585)

Une étude réalisée chez 6 volontaires sains qui ont reçu pendant 14 jours une dose quotidienne de 3fois 150mg de benfluorex, a montré que :

- l'état stationnaire était atteint en 4 à 5 jours
- au bout des 14 jours la concentration plasmatique de benfluorex était très faible, autour de 10ng/ml, la concentration plasmatique du métabolite S1475 était très importante, aux alentours de 200ng/ml, la concentration plasmatique du norfenfluramine ne dépassait pas 30ng/ml (fig 3).

Il est très intéressant de comparer les métabolites produits par la biotransformation de benfluorex à ceux produits par la biotransformation de la fenfluramine (fig 4). La norfenfluramine représente la voie principale du métabolisme de la fenfluramine avec des concentrations urinaires de 7,4% de la dose pour la forme libre et de 50,7% pour la forme conjuguée à l'acide glucuronique.

Sans qu'il y ait d'explications à partir de la fenfluramine il semble que la norfenfluramine produite ne subit aucune biotransformation supplémentaire, alors que la norfenfluramine produite à partir de benfluorex est transformée en 3-trifluorométhylphényl-1-hydroxypropanone-2. Ce qui explique qu'on ne trouve pas plus de 2% de norfenfluramine dans l'urine.

Dans une étude où pendant 15 jours un groupe de 8 volontaires a reçu une dose journalière de trois fois 20mg de fenfluramine, la concentration sanguine de fenfluramine au bout de cette période était d'environ 120 ng/ml et celle de norfenfluramine d'environ 50ng/ml (fig 5).

En comparant les deux études :

- après fenfluramine le taux circulant de norfenfluramine représente 30% du taux circulant de fenfluraminé

- après benfluorex la norfenfluramine représente 5% du taux circulant du métabolite principal S1475.

Il est impossible d'exclure la possibilité de passage de la barrière hémato-cérébrale de la norfenfluramine produite par le métabolisme de benfluorex.

Il faut toutefois noter qu'après administration de fenfluramine la quantité circulante de norfenfluramine vient s'ajouter à celle de la fenfluramine et donc renforcer son action centrale anorexigène.

Nous rappellerons que malgré la production de norfenfluramine, la propriété pharmacodynamique d'anorexigène n'a jamais été attribuée à benfluorex.

# Benfluorex

## SCHEMA DU METABOLISME

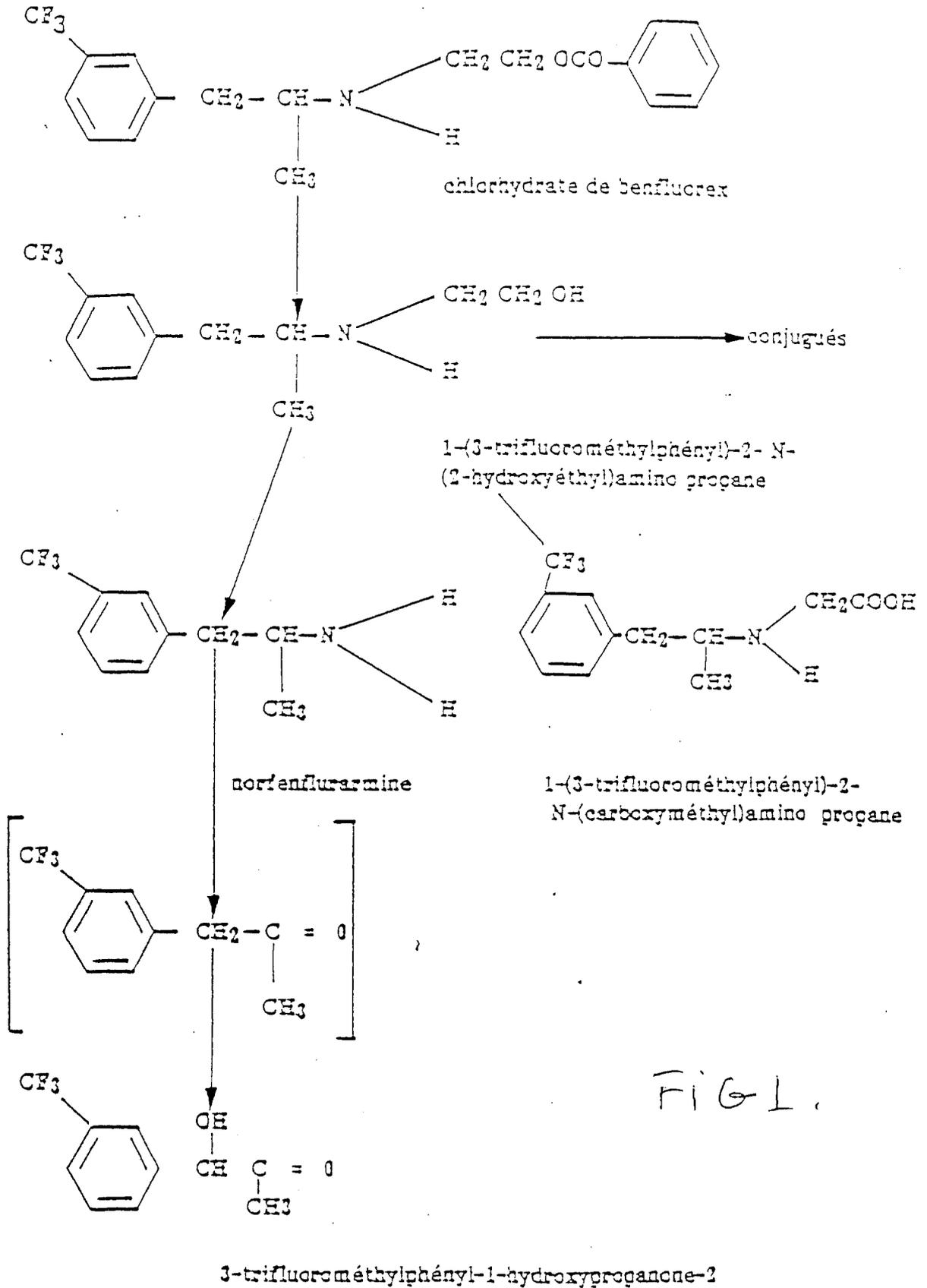
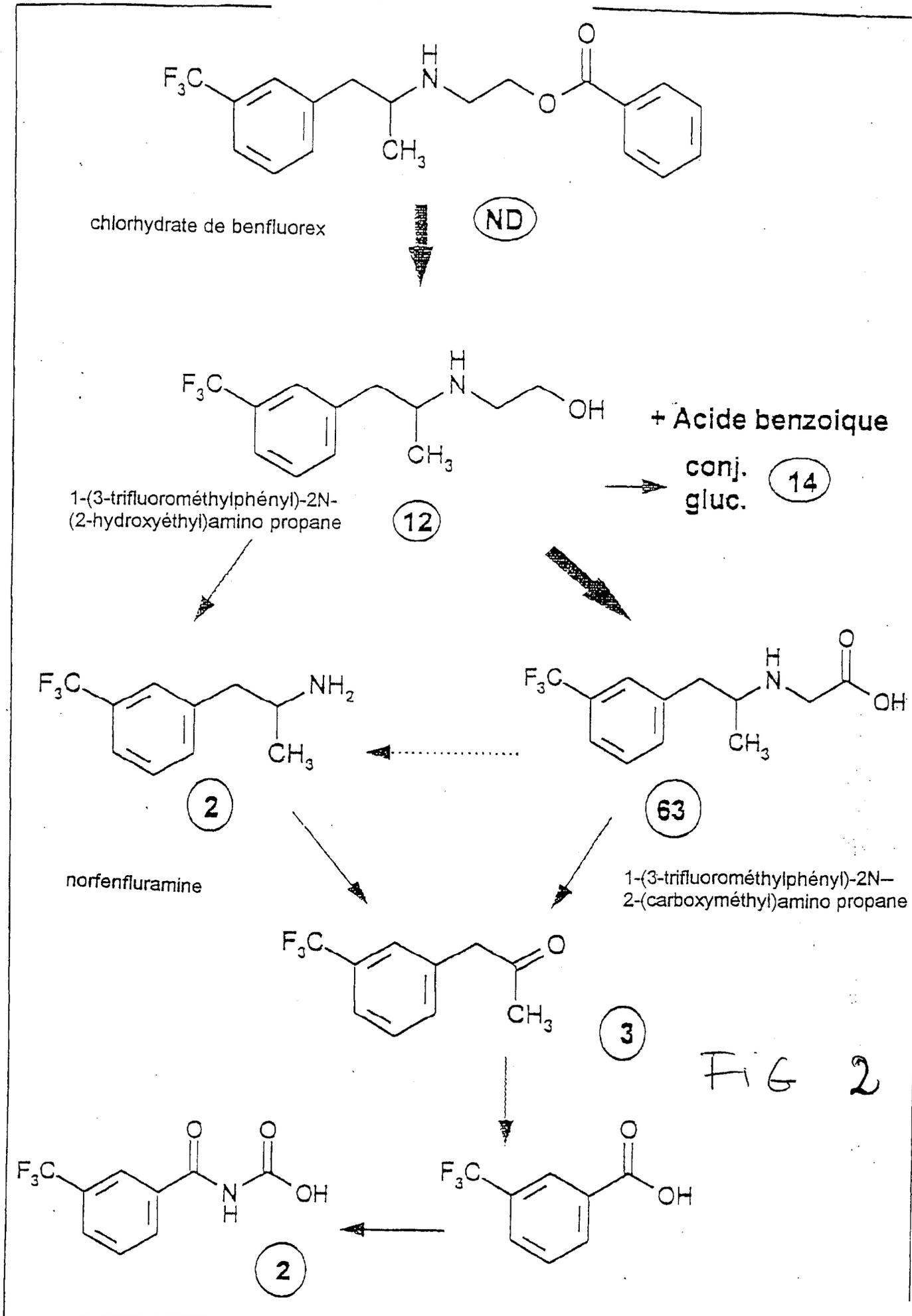


FIG 1.

# BENFLUOREX

% EXCRETION URINAIRE



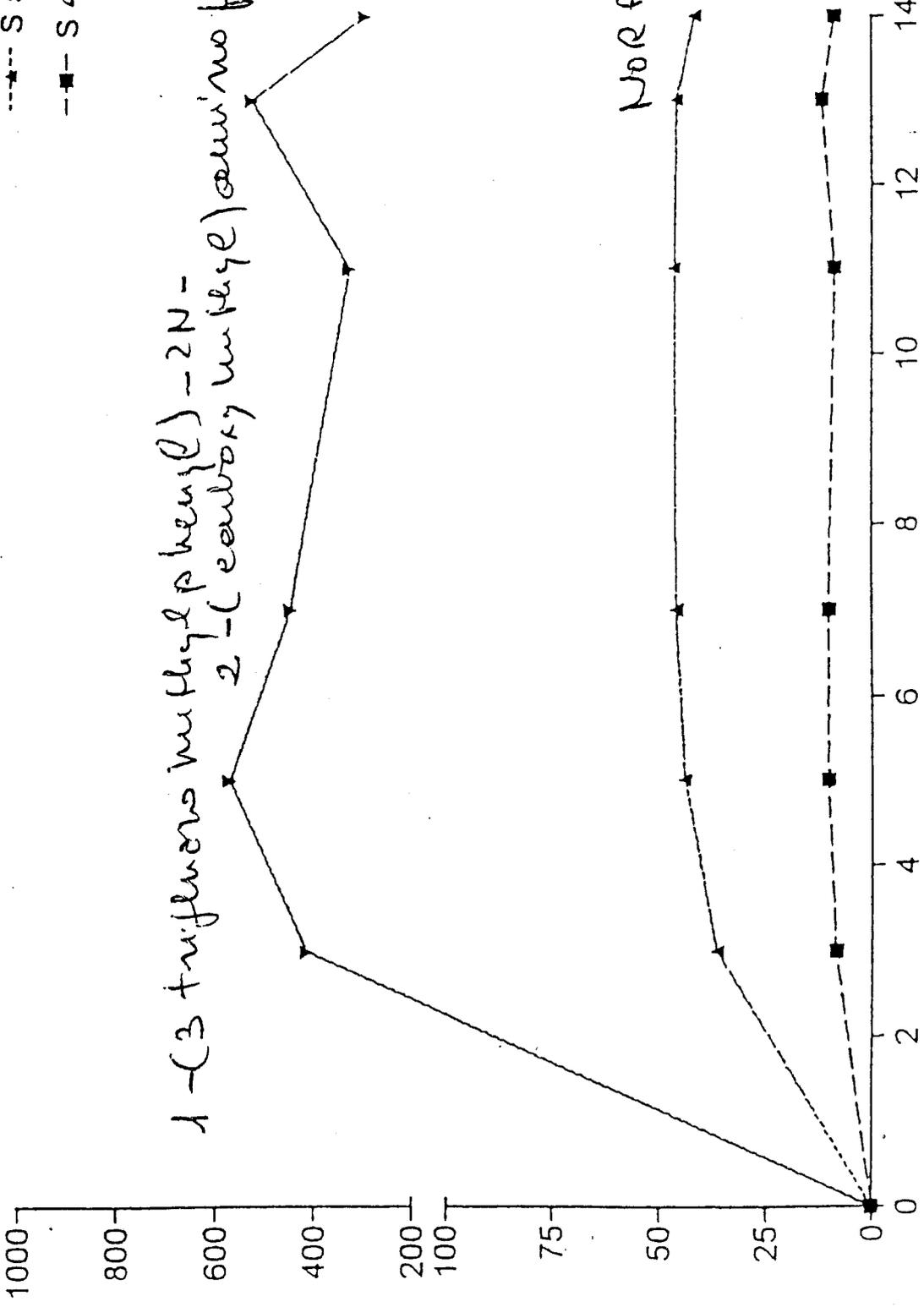
Concentration plasmatique (ng/ml)

→ S 1475

--- S 585 NORFENFLORAMINE

--■-- S 422 BENFUOREX

1-(3 trifluoro methyl phenyl) - 2N -  
2-(caryo methyl) amino fuspahe -



Jours de traitement

FIG 3.

# FENFLURAMINE

% EXCRETION URINAIRE

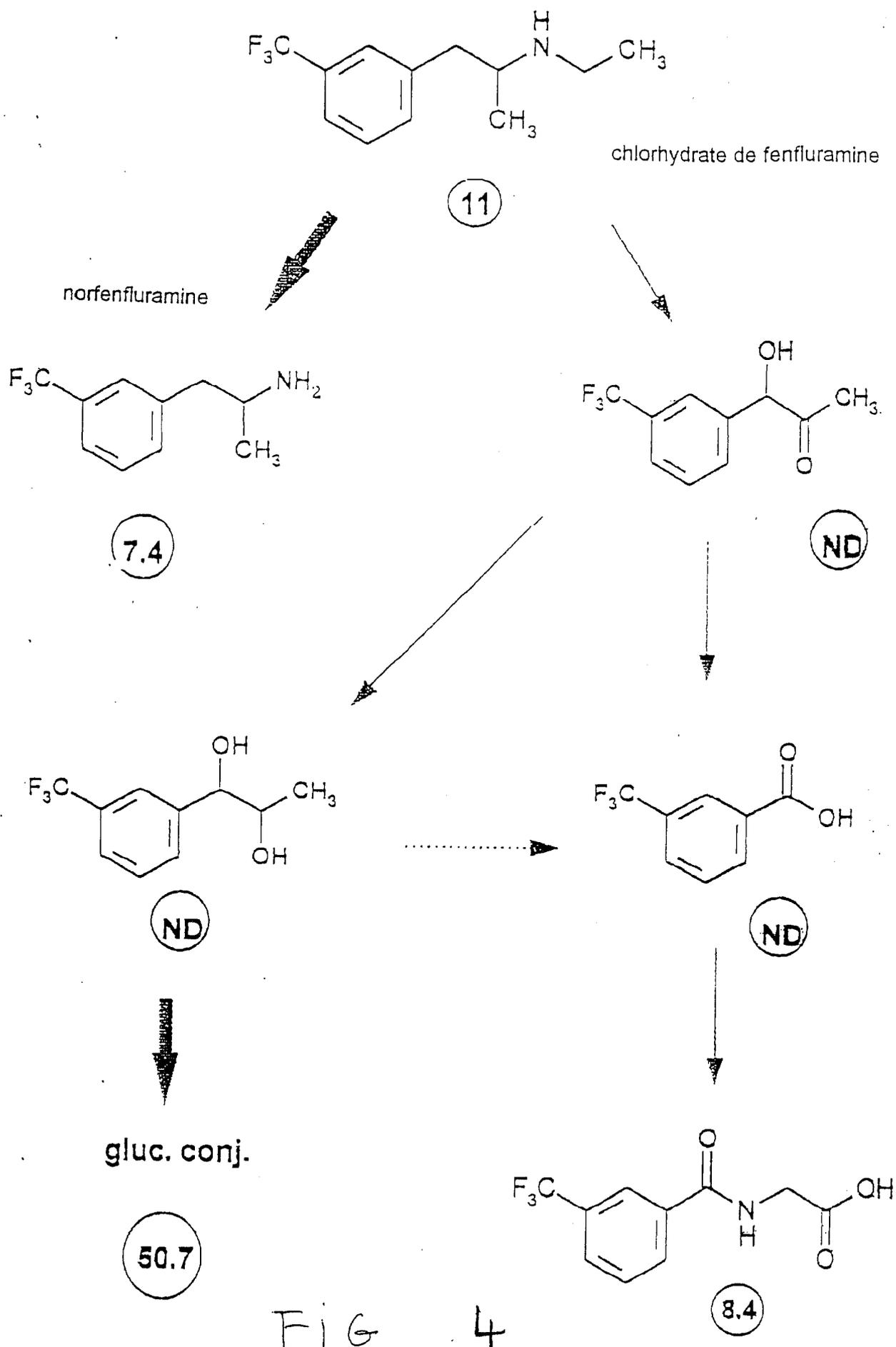
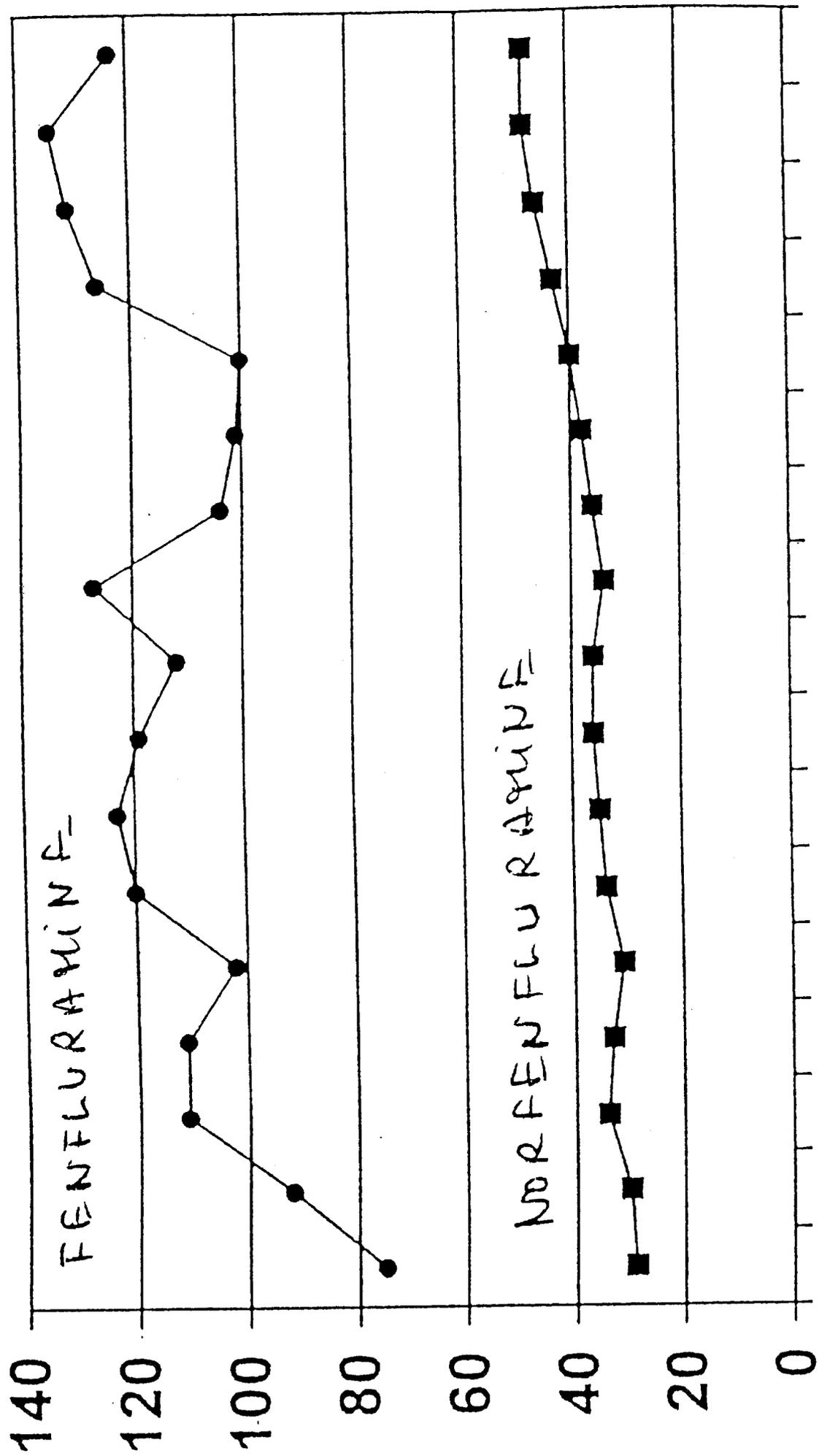


FIG 4



HEURES

FIG 5

## A. BILAN GLOBAL :

265 notifications validées ont été rapportées :

163 aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, 105 au laboratoire.( dont 3 doublons)

Elles concernent 93 hommes et 171 femmes ( 1 sexe non précisé), dont l'âge moyen est de :

- 56,9 ans pour les hommes
- 55,9 ans pour les femmes

### Répartition par classe-organe des effets indésirables notifiés :

APPAREIL	Nombre de Notifications CRPV	Nombre de Notifications Laboratoire	TOTAL	Nombre de doublons
FOIE	17	9	25	1
APP. DIGESTIF (sauf foie)	16	5	21	-
HEMATOLOGIE	8	6	14	-
APPAREIL RESPIRATOIRE	10	11	20	1
CARDIO-VASCULAIRE	12	6	18	-
APPAREIL URINAIRE	9	4	13	-
PEAU - ALLERGIE	41	23	64	-
NEURO-PSYCHIATRIE	30	18	48	-
VERTIGES	16	5	20	1
METABOLISME	3	18	21	-
APPAREIL SENSORIEL	1	-	-	-
<b>TOTAL</b>	163	105	265	3

N.B : les nouvelles notifications par rapport à la mise au point de Juillet 1995, sont imprimées «en gras » dans les tableaux suivants.

Dans la colonne, « traitement associé », le médicament est souligné, lorsque l'imputabilité bibliographique est supérieure au MEDIATOR.

## I. ATTEINTES HEPATIQUES :

23 cas d'hépatites ou de perturbations de la biologie hépatique ont été notifiés : (le benfluorex est le seul suspect ou d'imputabilité égale ou supérieure aux médicaments associés)

-15 aux CRPV, 9 au laboratoire (dont 1 doublon) .

Elles concernent 15 femmes (âge moyen : 55,1 ans) et 8 hommes (âge moyen (58,6 ans)

### Dans 7 cas le benfluorex a une imputation plausible:

DJ9300271 : Femme de 50 ans , traité pendant 2 semaines par MEDIATOR, une préparation d'aubépine, 200mg, et amfépramone 35 mg ,citrarginine, Veinobiase et depuis 1 mois et demi par AXONYL.

ALAT = 625 UI/L, ASAT : 303 UI/L,  $\gamma$ GT: 656 UI/L, Ph.Alc. : 198 UI/L.

Evolution favorable 2 semaines après l'arrêt du traitement ,sauf les  $\gamma$ GT qui sont encore à 171 UI/L

NY8804047=060K94 (doublon) : homme de 47 ans, traité par MEDIATOR, pendant 6 mois, puis 3 mois (après un arrêt de 3 mois)

ALAT : 375 UI/L , ASAT : 105 UI/L,  $\gamma$ GT : 182 UI/L

L'évolution est lentement favorable dans un délai de 2 mois.

DJ9100164 : homme de 61 ans, éthylique chronique, traité depuis 4 ans par RENITEC, DOGMATIL, LASILIX, depuis 1 an par RYHMODAN et depuis 3 ans par MEDIATOR.

ALAT : 1350 UI/L, ASAT : 410 UI/L,  $\gamma$ GT : 280 UI/L

La régression de l'hépatite est partielle à l'arrêt de toutes les thérapeutiques, chez ce patient éthylique.

NC9600020 :Femme de 39 ans, traité par MEDIATOR depuis 8 mois.

ALAT: 205 UI/L ( 4N), ASAT : 89 UI/L (2N),  $\gamma$ GT: 134 UI/L

L'évolution est favorable à l'arrêt du MEDIATOR.

NY9608618 : Femme de 36 ans, traité par MEDIATOR, pour cure d'amaigrissement pendant 4 mois.

ALAT : 126 UI/L, ASAT : 41UI/L,  $\gamma$ GT : 110 UI/L

L'évolution est favorable à l'arrêt du MEDIATOR.

BX9700024 : Femme de 59 ans, apparition d'un ictère avec prurit, après 4 semaines de traitement par MEDIATOR. (LOXEN et ACUILIX sont pris au long cours)

ALAT: 1017 UI/L ( 30N), ASAT : 391 UI/L (10N),  $\gamma$ GT : 1042 UI/L, Ph. alc. : 907 UI/L (4N)

10010325 : Homme de 42 ans présentant une cytololyse modérée et une cholestase discrète 3 semaines après le début d'un traitement par MEDIATOR, pour hypertriglycéridémie et diabète modéré.

L'évolution est favorable à l'arrêt du MEDIATOR.

### Dans 1 cas, l'imputation est vraisemblable :

Observation 120039 : observation très succincte du laboratoire, concernant une augmentation des  $\gamma$ GT (169 UI/L) , chez une femme de 70 ans, qui était traitée par ailleurs par Diamicron, Icaz et Hypérium. La réintroduction a été positive.

### Dans 15 cas, l'imputation est douteuse : dont 10 C2,S1, 5 C1,S1

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
Hépatite mixte						
RE8660098	M,82	1 mois	C2,S1	CORVASAL, DIAMICRON TADENAN	A	
DJ9300271	F,50	2 sem.	C2,S2	Amfépramone, C2,S2	A	γGT↑
10060607	M,61	15 j	C2,S1	GLUCOPHAGE RETARD, C1,S1 DIAMICRON, C1,S1 SECTRAL, C1,S1 RISORDAN, C1,S1	A	
Hépatite cytolytique						
NY8804047 = 060K94	M,47	3 mois	C2,S2		A	γGT↑
DJ9100164	M,61	3 ans	C2,S2	RENITEC, C2,S2 DOGMATIL	A	γGT↑
Hépatite cholestatique						
NC9200360	F,85	3 mois	C2,S1	TENSTATEN, C2,S1	A	
Biologie hépatique perturbée						
NC9600020	F,39	8 mois	C2,S2		A	ALAT↑
MA9700402	F,47	12 sem.	C2,S1		A	ALAT↑
MA9400451	F,57	3 mois	C1,S1	Amfépramone, C1,S1	U	ALAT↑
BX9700611	F,51	6 j	C2,S1	LUTERAN, C2,S1 LEVOTHYROX, C2,S1 TENORMINE, C2,S1	F	ALAT↑
PA9803765	F,66	3 mois	C1,S1	LAROXYL GLUCOR TEATROIS TEALINE...	U	ALAT↑ Prep.Magistr.
PB9300028	M,60	15 j	C1,S1	Prep. magistrale: 15 j Yohimbine Dexfenfluramine Metformine, 2 ans ANAFRANIL, 2 ans	A	ALAT↑
NY9608618	F,36	4 mois	C2,S2		A	ALAT+Bil↑
PA8851623	M,61	3 ans	C2,S1	(MYOCORIL,C1,S1)	F	ALAT+P.A↑
BX9700024	F,59	4sem.	C2,S2	LOXEN,C2,S2 ACUILIX, C2,S2	A	ALAT+P.A↑ +γGT↑
10010325	M,42	3 sem.	C2,S2	(éthylisme)	A	ALAT+P.A↑
10060020	M,55	3 mois	C2,S1		A	ALAT↑
10060A69	M,?	50 j	C2,S1		A	ALAT↑ (1,5N)
10540L94	F,48	20 mois	C2,S1	MADECASSOL (C1,S1)	A	ALAT + γGT↑
MP9800161	F,51	5 mois	C1,S1	ESTREVA, C1,S1 GESTORAL, C1,S1	A	ALAT + γGT↑
10060498	F,50	3 ans	C1,S1		U	γGT↑ dossier succinct
10060038	F,62	> 3 mois	C2,S1		A	γGT↑
120O39	F,70	?	C3,S1	DIAMICRON ICAZ HYPERIUM		γGT↑

**Conclusion :** Plusieurs cas d' augmentations de transaminases et/ou de γGT ont été rapportés. La plupart du temps, le MEDIATOR est en association avec d'autres médicaments qui ont la même imputabilité.

Dans quelques cas, le MEDIATOR est le seul médicament pris par le ou la patiente.

Dans la majorité des dossiers, le délai de survenue est de  $\cong$  3 mois.

**Cet effet indésirable n'est pas mentionné dans les RCP**

**• AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES**

2 observations d'imputabilité douteuse ont été rapportées:

- BX88003099, patient de 53 ans, éthylique, traité depuis 13 ans par MEDIATOR, ZYLORIC et VISKEN . L'évolution n'est pas connue.

-LY9500598 , femme de 59 ans, hospitalisée pour tentative d'autolyse, traitée par de nombreux médicaments: évolution inconnue, dossier très succinct.

CIRRHOSE						
BX8800309	M,57	13 ans	C1,S1	ZYLORIC,13 ans, C1,S1 VISKEN,13 ans,C1,S1	U	autre étiologie
STEATOSE						
LY9500598	F,59			EQUANIL LEVOTHYROX LOXAPAC ANAFRANIL ROHYPNOL	U	dossier succinct

**II. AUTRES ATTEINTES DIGESTIVES :**

Elles concernent 14 femmes (âge moyen : 60,6 ans) et 7 hommes (âge moyen : 61,7 ans)

- Dans les 14 cas de diarrhée rapportés, (10 femmes et 4 hommes), le MEDIATOR est utilisé en monothérapie, ou son imputabilité est supérieure aux médicaments associés.

**Cet effet indésirable est mentionné dans les RCP.**

- 3 cas d'ulcères ont été rapportés par le laboratoire:

- 10060052 : homme de 74 ans, reçoit MEDIATOR, depuis 6 à 8 mois, LIPANTHYL depuis 10 ans , TANAKAN et des AINS. Une fibroscopie montre des ulcères multiples qui nécessitent non seulement l'arrêt des AINS mais de toute thérapeutique. L'évolution est favorable après prescription d'antiulcéreux. (C1,S1)

- 10540930 : Femme de 64 ans, hospitalisée pour ulcère gastrique, après 3 mois de traitement par MEDIATOR et après 1 an de GLUCOPHAGE RETARD, EUGLUCAN, ZESTRIL, LIPUR. Le MEDIATOR est arrêté. L'évolution est favorable après traitement par anti-acide, pansement gastrique et perfusion. (C1,S1)

-10060587 : Femme de 72 ans, avec diabète, HTA, traitée par MODURETIC et ALDOMET depuis plusieurs années et MEDIATOR depuis 3 jours. Apparition de gastralgies intenses après prise de MEDIATOR, avec réadministration positive. (C3,S1)  
L'évolution est favorable à l'arrêt du MEDIATOR.  
Une fibroscopie ultérieure met en évidence un ulcère duodéal.

- 1 cas de rectocolite hémorragique : (1054P69) chez une femme de 46 ans traitée au long cours par DAONIL, GLUCOPHAGE RETARD, INSULINE, LEVOTHYROX et ELISOR, apparition d'une diarrhée aigue, sanglante et colite inflammatoire ressemblant à une colite hémorragique après 1 cp de MEDIATOR.  
L'évolution est favorable après administration de PENTASA. (C2,S1)

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>DIARRHEE</b>						
LY8600250	F,70	6 j	C2,S1		A	
MP8600156	M,60	2 mois	C3,S2	MODUCREN, C1,S1	A	
LY8700109	M,71	21 j	C2,S2	DIGOXINE	A	
BX8800223	M,40	3 j	C3,S2		A	
LY8800383	F,72	10 mois	C1,S1		F	
LY8800202	F,58	18 j	C2,S1		A	
MA9000721	F,29	3 j	C2,S2	DININTEL,C1,S2	A	
NC9200041	F,42	3 ans	C2,S2		A	
BR9300084	F,63	1 j	C2,S1	ZOCOR,C1,S1 ZYLORIC, C1,S1 ARMOPHYLLINE, C1,S1 DIAMICRON, C1,S1 BRICANYL, C1,S1	A	
NC9300212	M,75	47 j	C2,S2	DIACTANE, C1,S1	A	
DJ9400277	F,81	7 mois	C1,S2		U	
NC9500365	F,70	2 sem.	C2,S2	BEFIZAL, C1,S2	A	
CF9700156	F,62	3 sem.	C2,S1		A	
540V43	F,66	45 j	C2,S1	ELISOR VEINAMITOL TEMESTA, C1,S1	A	selles molles anorexie dyspepsie
<b>PANCREATITE</b>						
MA9000382	M,40	6m	C2,S1	ISOMERIDE ,C2,S1	A	
MA9700296	F,54	8j	C2,S1		A	autre étiologie!
<b>EPIGASTRALGIE</b>						
LY8600060	M,72	13j	C2,S1		A	
<b>ULCERE DUODENAL</b>						
10060587	F,72	3 j	C3,S1	MODURETIC, C1,S1 ALDOMET, C1,S1	A	
<b>ULCERE GASTRIQUE</b>						
10540930	F,64	3 mois	C1,S1	GLUCOPHAGE RETARD, C1,S1 EUGLUCAN, C1,S1 ZESTRIL, C1,S1 LIPUR, C1,S1	A	
<b>ULCERE</b>						
10060052	M,74		C2,S1	AINS, C2,S1 TANAKAN, C2,S1 LIPANTHYL, C1,S1	A	ulcères multiples
<b>RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE</b>						
10540P69	F,46	1 j	C1,S1	DAONIL, C1,S1 GLUCOPHAGE RETARD , C1,S1 INSULINE , C1,S1 LEVOTHYROX, C1,S1 ELISOR, C1,S1	F	

### III. ATTEINTES HEMATOLOGIQUES

14 observations ( 8 CRPV, 6 laboratoire) ont été rapportées.

Elles concernent 5 hommes (âge moyen : 62,2 ans) et 9 femmes (âge moyen : 57 ans) .

- Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis la mise au point de Juillet 1995

- L'imputabilité est douteuse dans tous les cas : 11 C1,S1  
3 C2,S1

Dans la plupart des observations, il existe un traitement associé, qui peut être responsable de l'effet indésirable

-Dans l'observation 10050F09 : (C2,S1) il s'agit d'1 femme de 70 ans, avec HTA, hyperlipémie, angor et antécédents d'ulcère gastrique, traitée par MEDIATOR depuis 3 semaines:  
apparition de purpura et d'hémorragie digestive : plaquettes<5000/mm<sup>3</sup> et hémoglobine à 9g/l  
La recherche d'anticorps antiplaquettes est positive.  
L'évolution est favorable après arrêt du MEDIATOR

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol	
<b>THROMBOPENIE</b>						
LY8500365	M,51	3 mois	C1,S1	RISORDAN, 4 ans, C1,S1 SECTRAL, 4 ans, C1, S1 TILDIEM, 7 mois, C1S1	U	
SE9100183	F,64	2 mois	C1,S1	TENSTATEN, 2m, C1S1 EFFERALGAN, C1S1	U	
PS9400301	F,61	?	C1,S1	GERIMAX, C1,S1 OROCAL, C1,S1 LEVOTHYROX, C1,S1	A	
NC9400153	F,19	2 mois	C2,S1	DOXYCLINE, 5j, C2,S1 ALDACTONE, 2m, C2,S1	A	
<b>LEUCOPENIE</b>						
MA8801234	F,58	2 mois	C1,S1	LIPUR, 2ans, C2,S1	A	
10060617	M,60	4 ans	C1,S1		F	
<b>LYMPHOPENIE</b>						
DJ8800131	F,76	6 j	C1,S1	DIGOXINE, C1,S1 CALCIPARINE, C1,S1 RYTHMODAN, C1,S1	A	somnolence
MA9100793	M,59	8 j	C1,S1		A	hyperthermie
<b>NEUTROPENIE + THROMBOPENIE</b>						
NC8900022	M,72	2 ans	C1,S1	HEMIDAONIL, 6 ans, C1S1	A	
10060073	F,40	+ mois	C1,S1	DIAMICRON, C1,S1 GLUCOPHAGE, C1,S1	F	
10060050	M,69	3 ans	C1,S1	LEGALON	F	
<b>ANEMIE + THROMBOPENIE</b>						
10050F09	F,70	3 sem	C2,S1		A	
<b>HYPERLYMPHOCYTOSE</b>						
10060311	F,56	3-6 mois	C1,S1		U	dossier succinct
<b>HYPEREOSINOPHILIE</b>						
10540640	F,69	3 ans	C2,S1	LOPRIL, C1,S1 FLUDEX, C1,S1	F	

#### IV. ATTEINTES RESPIRATOIRES :

20 notifications (10 CRPV et 11 laboratoire) dont 1 doublon ont été rapportées, concernant

- 11 hypertensions pulmonaires: 9 dossiers ont été expertisés par le Professeur WEITZENBLUM , 6 ont été classés en HTA P d'allure primitive lors de l'enquête « anorexigènes et HTAPP», 3 en hypertensions pulmonaires post-embolique(1) et post-capillaire(2).

Elles concernent 9 femmes (âge moyen : 54,8 ans) et 2 hommes (âge moyen : 48 ans)

Le MEDIATOR n'est jamais prescrit seul : il est présent en association à un ou plusieurs anorexigènes (ISOMERIDE : 10 fois, PONDERAL : 2 fois)

Ces cas font partie de l'enquête concernant les anorexigènes

La durée de traitement par MEDIATOR est imprécise dans 5 cas sur 11.

Dans les 6 autres cas, la durée de traitement va de plusieurs mois à 4 ans.

La prise de MEDIATOR et d'anorexigènes est concomitante dans 5 cas, antérieure dans 2 cas, postérieure dans 3 cas, imprécise dans 1 cas.

- 5 cas de toux, après des traitements allant de 8 à 34 mois. L'évolution est inconnue dans 2 cas.

Dans 1 observation ( 541078 ), dont l'imputabilité est vraisemblable, chez une femme de 70 ans, traitée par MEDIATOR pour un diabète et AMLOR pour HTA depuis 2 mois, apparition d'une toux sèche qui disparaît à l'arrêt du MEDIATOR.

Les dates de prise de MEDIATOR ne sont pas précisées: seul un rechallenge positif est noté. (C3,S1),

- des cas de syndrome hémorragique intra-alvéolaire (MP9500482), tuberculome ( SE9400175), pneumopathies interstitielles (LM9800297 et NT9800036) ont tous une imputabilité douteuse: soit une autre étiologie est fortement évoquée, soit l'évolution est inconnue.

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>HYPERTENSION PULMONAIRE</b>						
PP8990081	F,42	1 an	C1,S1	DININTEL, 5ans, C1,S1 Tenuate Dospan,5ans,C1,S1 FRINGANOR, 5ans, C1,S1	U	
NC9300007 - 052454	M,48	4 ans	C1,S1	ISOMERIDE, 3 ans, C1,S1 ZYLORIC, 6 ans, C1,S1 LIPANTHYL	D	
10052455	F,46	25 mois	C1,S1	ISOMERIDE CORCARD BUSPAR VELITEN ALDACTONE	F	
10052733	F,71	60 mois	C1,S1	ISOMERIDE	F	HTAP post-capillaire
10840193	F,47	?	C1,S1	ISOMERIDE COVERSYL LASILIX GLUCOPHAGE	F	
10840255	F,57	?	C1,S1	ISOMERIDE PONDERAL STILNOX XANAX VEINOBIASE	F	

10840663	M,48	+ mois	C1,S1	ISOMERIDE FLUDEX	F	
10840770	F,66		C1,S1	ISOMERIDE FENPROPOREX	F	HTAP post-embolique
10840954	F,54		C1,S1	ISOMERIDE STAGID DIAMICRON	A	HTAP post-capillaire
10840B19	F,51		C1,S1	ISOMERIDE SECTRAL MODURETIC KALEORID LEXOMIL RANIPLEX PREPULSID	F	
10840D01	F,59	4 ans	C1,S1	ISOMERIDE PONDERAL ZOCOR PROGESTOGEL SPIROCTAN	D	
TOUX						
MA9000654	F,60	2 ans	C1,S1	ARTEX, 1 an, C1,S1 GLUCINAN, 2 ans, C1,S1	U	
NC9500265	F,48	10mois	C1,S1	EUTHYRAL, 2mois, C1,S1	A	
MA9600518	F,63	8 mois	C1,S1	MONOTILDIEM, 1 an, C1,S1 KARDEGIC, 1 an, C1,S1 ADANCOR, 1 an, C1,S1	U	
541078	F,70	?	C3,S1	AMLOR, C1,S1	A	
NC9800121	F,71	34 mois	C2,S1	FLUDEX TENORMINE FONZYLANE ROHYPNOL	A	
SYNDROME HEMORRAGIQUE INTRA-ALVEOLAIRE						
MP9500482	F,45	1 mois	C1,S1	PONDERAL, 1 mois, C1,S1	A	
TUBERCULOSE						
SE9400175	F,46	2 mois	C1,S1	ISOMERIDE, 2 mois, C1,S1 DININTEL, 2 mois, C1,S1	A	autre étiologie !
PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE						
LM9800297	M,75	?	C1,S1	AMAREL, C1,S1	U	
NT9800036	M,69	10 ans	C1,S1	DETENSIEL, C1,S1 JOSIR, C1,S1 LEXOMIL, C1,S1	F	fibrose interstitielle

#### V. ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES :

18 notifications ont été rapportées : 12 par les CRPV, 6 par le laboratoire

Elles concernent 3 hommes (âge moyen : 51 ans) et 14 femmes (âge moyen : 48,3 ans)

- 3 cas d'hypertension artérielle : dont une observation plausible :

NC9100093 : chez une femme de 51 ans, hypertendue traitée par LOPRESSOR depuis 5 ans, la tension est montée progressivement de 150/90 à 180/110 après introduction de MEDIATOR, malgré l'ajout de RENITEC. La tension a diminué lorsque le MEDIATOR a été arrêté.

- 2 cas de tachycardie : dont 1 plausible

NC8900097 : chez une patiente de 60 ans, qui a pris 3 comprimés de MEDIATOR, le soir. Apparition 3 heures plus tard de vertiges, puis d'angoisse, tachycardie et prurit généralisé. L'évolution est favorable.

- une fibrillation auriculaire (C2,S2) chez une femme de 25 ans après 9 mois de MEDIATOR, CANOL et TEALINE et 6 mois de MODERATAN. Evolution favorable à l'arrêt de tout le traitement.

- 3 syndromes de Raynaud dont un plausible C2,S2 et 2 douteux (C2,S1 et C1,S1)

- les autres notifications sont isolées et d'imputabilité douteuse

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>HYPERTENSION ARTERIELLE</b>						
NC9100093	F,51	1an	C2,S2	RENITEC, C1S1 LOPRESSOR, C1S1	A	
CF9300241	F,73	6j	C2,S1		A	
120S330	F,43	15 mois	C1,S1	SURGESTONE PROZAC	U	
<b>HYPOTENSION ARTERIELLE</b>						
10060039	M,52	?	C1,S1		A	R -
<b>SYNCOPE</b>						
PP9010597	F,37	1j	C1,S2	Amfepramone, C1,S2 LUMITENS, C1,S2	A	
<b>MALAISE</b>						
10540A46	F,43	8 mois	C1,S1		A	R -
<b>BRADYCARDIE</b>						
120E93	M,38	1 sem	C1,S1		A	
<b>TACHYCARDIE</b>						
GR9500235	F,52	?	C1,S1	SOTALEX, C1,S1	A	
NC8900097	F,60	1j	C2,S2	CERVOXAN, C1,S1 DIGOXINE, C1,S1	A	
<b>FIBRILLATION AURICULAIRE</b>						
LY9700643	F,25	9 m	C2,S2	MODERATAN, C2,S2 CANOL, C2,S2 TEALINE, C2,S2	A	Terrain dépressif
<b>EXTRASYSTOLES VENTRICULAIRES</b>						
CN9500150	F,?		C2,S1		A	dossier succinct
CN9500151	F,?		C1,S1		U	dossier succinct
<b>ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL</b>						
LL9700372	F,39	3 mois	C2,S1	SPIRONONE, 3 mois, C2,S1 Tabagisme	A	
PB9800124	F,72	2 ans	C1,S1	GLIBENESE GLUCOR	F	
<b>SYNDROME DE RAYNAUD</b>						
PC9300059	M,63	3 mois	C1,S1	MINIDIAB, 2ans, C1,S1	F	
PC9700170	F,30	2 sem.	C2,S2		A	
124U10	F,30		C2,S1	FONZYLANE	A	
<b>OEDEMES DES MEMBRES INFERIEURS</b>						
10060561	F,73	1 mois	C2,S1	GLUTRIL, C1,S1 CORDARONE, C1,S1	A	

## VI. ATTEINTES RENALES :

13 notifications ont été rapportées , 9 par les CRPV et 4 par le laboratoire

Elles concernent 5 hommes (âge moyen : 66,6 ans) et 8 femmes ( âge moyen : 55,2 ans)

### -3 cas de dysurie, d'imputation :

C3,S1 : réadministration positive mais durée de traitement inconnu

C2,S2 : apparition après 5 mois de MEDIATOR, évolution favorable à l'arrêt de celui-ci

C2,S1 : apparition après 48 h de traitement par MEDIATOR (cystite concomitante)

### - 4 cas de pollakurie :

- en début de traitement 1j,2j et 16j

- ou réadministration positive après 4 mois de traitement

### -1 cas de cystalgie (C2,S1) chez une femme de 33 ans après 8 jours de traitement.

L'évolution est favorable à l'arrêt de MEDIATOR

### - les autres dossiers ont tous une imputabilité douteuse:

- anurie (MA8900044)

- glomérulonéphrite (LY8700356),

- syndrome néphrotique (BX9700689),

- créatininémie augmentée(10060463)

- soit le dossier est succinct

- soit l'évolution est inconnue ou l'évolution n'est pas favorable à l'arrêt du traitement:

- soit une autre étiologie est possible

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>DYSURIE</b>						
BR9100053	F,42	?	C3,S1	VARNOLINE, C1,S1	A	
NC9300208	M,78	5 mois	C2,S2	GLUTRIL, C1,S1 ZYLORIC, C1,S1 PREPULSID, C1,S1	A	
SE9700347	F,?	2 j	C2,S1		A	
<b>POLYURIE</b>						
BX8700115	F,40	7 mois	C2,S1		A	
<b>POLLAKIURIE</b>						
NC8800144	M,62	4 mois	C3,S1		A	
NC9300297	F,67	16 j	C2,S2		A	
10060044	F,56	1 j	C2,S1		A	
10060045	M,62	2 j	C2,S1	GLUCOPHAGE RETARD, C1,S1	A	
<b>ANURIE</b>						
MA8900044	M,79	2 mois	C1,S1	ARTEX, 2mois, C1,S1 ZYLORIC, 2 mois, C1,S1 HEMIDAONIL, 2 mois, C1,S1 ALDACTAZINE, 2 mois,C1,S1	N	dossier succinct, non informatif
<b>GLOMERULONEPHRITE</b>						
LY8700356	M,52	5 mois	C1,S1	ZYLORIC, C1,S1 DIAMICRON, C1,S1	U	

SYNDROME NEPHROTIQUE						
BX 9700689	F,71	?	C1,S1	TROLOVOL, C1,S1 LASILIX, C1,S1 MONOTILDIEM, C1,S1 TRINITRINE, C1,S1 GLUCOPHAGE, C1,S1 DAONIL, C1,S1 VOLTARENE, C1,S1 CYTOTEC, C1,S1 AZANTAC, C1,S1	F	
CREATININEMIE AUGMENTEE						
10060463	F,78	9 mois	C1,S1	ALDOMET, C1,S1 ALDACTAZINE, C1,S1 LIPANTHYL, C1,S1	F	
CYSTALGIES						
10540F68	F,33	8 j	C2,S1		A	

## VII. ATTEINTES METABOLIQUES :

21 Notifications ont été rapportées , 18 par le laboratoire, 3 par les CRPV.

Elles concernent 11 hommes (âge moyen : 58,7 ans) et 10 femmes (âge moyen : 56,7 ans)

Dans 13 cas, c'est 1 effet lié à aux propriétés pharmacologiques du médicament lui-même:

- hypoglycémie : 6 cas
- malaise hypoglycémique : 1 cas
- hyperglycémie : 2 cas
  
- hyperlipémie : 2 cas
- augmentation des triglycérides : 2 cas

-3 cas de lactacidémie d'imputabilité douteuse

-dans 1 cas (10060F73), chez un homme de 68 ans, la lactacidémie est à 4.13mmol/l (normale 0.55-2.20) après un traitement de 37 jours par MEDIATOR. Un mois après de MEDIATOR, elle est de 2.27mmol/l.

-2 dossiers succincts: pas de précision sur l'arrêt du MEDIATOR (10060683)  
évolution inconnue (10060356)

- 2 cas de goutte chez 2 hommes de 61 et 71 ans (LASILIX est associé dans les 2 cas : C3,S2,B3 et C1,S1,B3)

- 2 cas d'amaigrissement déclaré par un médecin au laboratoire (10060446 et 10060447) : perte de 5 Kg chez un homme de 36 ans après 1 mois de traitement, perte de 8 Kg chez une femme de 67 ans après 2 mois de traitement pour hypercholestérolémie.

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
HYPERLIPEMIE						
BX8600168	? ,55	15j	C1,S1		U	
HYPERLIPIDEMIE + HYPERCHOLESTEROLEMIE						
10051346	F,47	?	C1,S1	ECAZIDE, C1,S1	A	
TRIGLYCERIDES AUGMENTES						
10051289	M,59	8 mois	C1,S1		U	dossier succinct
10060J12	F,38	2 mois	C1,S1	TARDYFERON CALCIUM DEDROGYL	U	
HYPOTHYROIDIE						
BS9600267	F,86	?	C1,S1	DAONIL, C1,S1 SERMION, C1, S1 LIPANTHYL,C1,S1 VASTAREL, C1,S1	A	
GOUTTE						
LY8500568	M,71	8 j	C2,S1	LASILIX, C3,S2	U	
10060F04	M,61	11 j	C2,S1	LASILIX, C1,S1 LOPRIL, C1,S1 ADALATE, C1,S1	A	
LACTACIDEMIE						
10060683	M,41	?	C1,S1	DAONIL ALDACTAZINE VASTAREL	A	dossier succinct
10060356	M,76	6 mois	C1,S1	DIGOXINE ADALATE SERMION AVLOCARDYL	U	
10060F73	M,68	37 j	C2,S1	TILDIEM SERMION	A	
HYPOGLYCEMIE						
10540J00	M,35	5 mois	C1,S1	TENSTATEN, C1,S1 BEFIZAL, C1,S1 ZYLORIC, C1,S1	U	
10060166	F,28	2 mois	C1,S1	GLUCOPHAGE	U	
10060087	M,63	?	C2,S1	LIPANOR CERVOXAN LURSELLE	A	
10540P03	F,60	15 j	C2,S1	BEFIZAL PROZAC ETIOVEN	A	malaise DNID
10060449	F, 60	90 j	C3,S1	ZYLORIC LOPRIL	A	DNID
121U61	F,44	110 j	C2,S2	CIBACENE LASILIX UTROGESTAN	A	
MALAISE HYPOGLYCEMIQUE						
10060062	M,74	qq j	C2,S1	RENITEC	A	
HYPERGLYCEMIE						
10060488	F,80	6 mois	C1,S1	CATAPRESSAN, C1,S1	F	
10060487	M,62	2 ans	C1,S1	CEBUTID VISKALDIX	A	DNID
AMAIGRISSEMENT						
10060446	M,36	1 mois	C2,S1		A	
10060447	F,67	2 mois	C1,S1		A	

### VIII. DIVERS : Diminution de l'acuité visuelle

NY9810174	F,67	5 sem	C1,S1		F	
-----------	------	-------	-------	--	---	--

## IX. ATTEINTES CUTANÉES et REACTIONS ALLERGIQUES :

Elles concernent 20 hommes ( Age moyen = 51,5 ans) et 44 femmes (Age moyen = 51,4 ans)

### 1 . Allergie, eczema :

Parmi les 27 réactions allergiques, on note:

- 14 cas d'urticaire dont 5 cas d'urticaires géantes ou généralisées
- 4 oedèmes de Quincke ou oedème laryngé
- 6 chocs anaphylactiques
- 3 allergies cutanées

Le délai de survenue est le plus souvent très rapide (1 jour), l'imputation sera donc souvent vraisemblable (15 fois) ou plausible (3 fois).

Elle est douteuse dans les cas où il y a eu un traitement correcteur : 9 fois

Parmi les 6 cas d'eczéma, d'imputabilité douteuse, l'évolution est favorable dans 4 cas.

L'eczéma n'est pas guéri dans 2 cas. (NC9300394 et NY9809751)

Dans l'observation 540W61, le délai d'apparition est long (2 ans) et la crème cosmétique semble être en cause.

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>URTICAIRE</b>						
CF8500013	M,50		C1,S2	LEXOMIL, C1,S2	A	
LY8700092	F,69	15 j	C3,S1		A	
TO9100366	M,34	7 j	C2,S2		A	
NC9400046	F,38	1 j	C3,S2		A	
MA9500024	M,45	3 mois	C3,S1	MAXEPA, C3,S1	U	
NY9507878	M,61	2 mois	C2,S1		A	
MA9700146	F,50	1 j	C2,S2		A	
10060128	F,54	2 mois	C3,S1		A	
10540989	F,31	4 j	C3,S1	DI-ANTALVIC, FELDENE TRANCOPAL	A	
10540D65	F,48	3 sem	C1,S1		A	urticaire géante
10060H11	F,60	+ mois	C3,S1		A	urticaire géante
SE9800159	F,32	9 j	C1,S1	<u>PROZAC</u> <u>STRESAM</u> <u>CANOL</u>	A	urticaire géante
120T66	F,59	1 j	C3,S1	ART 50, C1,S1	A	urticaire généralisée
121D94	F,60	1 j	C3,S1C1,S3		A	urticaire généralisée + bronchospasme
<b>OEDEME LARYNGE</b>						
BX9800738	F,?	3 j	C1,S1		A	autre cause!
<b>OEDEME DE QUINCKE</b>						
PA9200399	F,41	1 j	C2,S1	GLUCINAN, C2,S1	A	
MA9500231	F,56	1 j	C3,S1		A	
10060K99	F,49	3 mois + 9 j	C3,S1		F	
<b>CHOC ANAPHYLACTIQUE</b>						
DJ9200119	F,73	2 j	C3,S2		A	
MA9300967	F,50	8 j	C3,S2		A	
MA9400018	F,?	1 j	C3,S2		A	
MA9700036	F,60	1j	C2,S2		A	
123K59	F,38	1 j	C1,S1	BRONCHOKOD	A	
LY9800499	M,36	1 j	C3,S1		A	

ALLERGIE						
LY9300329	F,53	12j	C3,S2		A	
10060500	M,64	3 j	C1,S1		A	oedème face et lèvres
121A605	F,?	20 j	C2,S1	FLOXYFRAL PROTHIADEN NOCTRAN	A	flush
ECZEMA						
NC9300394	F,?	3 ans	C1,S2		F	
MA9500621	F,68	2 ans	C2,S2		A	
NY9809751	M,70	10 mois	C1,S1	MOPRAL, C1,S1 GLUCOR, C1,S1	F	
10840104	M,40	35 j	C1,S1		A	éruption eczématiforme photosensibilité
10060G65	F,64	1 mois	C1,S1	CATAPRESSAN VASTAREL DAFLON FONZYLANE	A	eczéma des membres oed. du visage prurit
540W61	F,67	2 ans	C1,S1	Crème cosmétique	A	éruption eczématiforme
SUDATION EXCESSIVE						
PA9240186	F,79		C1,S2	DIAMICRON, C1,S2 MEDIATENSYL, C1,S2 BRUFEN, C1,S2	A	

## 2. Eruption, vascularite, purpura

30 notifications ont été rapportées : 20 par les CRPV, 10 par le laboratoire

Elles concernent 18 femmes âgées de 47,7 ans et 12 hommes âgés de 52,6 ans

Les éruptions cutanées sont variées:

- 16 cas de prurit, d'éruptions érythémateuse, maculeuse, papuleuse ou maculopapuleuse dont 6 cas d'imputabilité vraisemblable (réadministration positive)

- 3 cas d'érythème polymorphe, avec une évolution favorable à l'arrêt du MEDIATOR, chez 2 hommes âgés de 60 et 68 ans. Le délai d'apparition est respectivement de 15 jours et de 6 mois (!).

Dans le 3<sup>e</sup> cas, (MA9700614) l'évolution est inconnue et le TANAKAN a une imputabilité bibliographique supérieure au MEDIATOR.

- 3 notifications de vascularite aigue leucocytoclasique:

- dans 1 cas, l'évolution est favorable à l'arrêt du MEDIATOR (RE9420042)
- dans 1 cas, l'évolution est favorable sans arrêt du MEDIATOR, mais avec un traitement corticoïde (lorsque la corticothérapie est arrêtée, 4 mois plus tard, survient un érythème polymorphe :MA9700957)
- dans le troisième cas (MP9700134), l'évolution n'est pas complète malgré l'arrêt du MEDIATOR et une corticothérapie.

- 3 cas de purpura:

- purpura des membres inférieurs avec un oedème apparu une semaine après le début du traitement par MEDIATOR (PP8990384)
- purpura des membres inférieurs, s'étendant aux membres supérieurs, disparaissant 1 semaine après l'arrêt du traitement (CF9200106)
- purpura rhumatoïde survenant après 2 semaines de traitement, l'évolution est inconnue (PO9700410)

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Ev.	
<b>ERUPTION</b>						
DJ9100155	M,31	10j	C3,S2		A	éruption érythémateuse
MP9300201	F,36	1 mois	C1,S1	<u>DOLIPRANE</u> , 1j, C1,S1 <u>CLARADOL</u> , 1j, C1,S1	A	éruption érythémateuse, prurit
<b>540V73</b>	<b>F,49</b>	<b>1 j</b>	<b>C3,S1</b>	<b><u>MEDIATENSYL</u></b>	<b>A</b>	<b>éruption + oedème</b>
PA9333879	F,54	5 sem.	C1,S1	<u>GLUCOPHAGE</u> , 3 sem, C1,S1	U	prurit
10060913	F,65	qq j	C2,S1		A	prurit
10060161	M,40	3-4 j	C3,S1	LIPANTHYL	A	prurit
10060F71	F,47	?	C2,S1	TAGAMET, C1,S1 JONCTUM, C1,S1 LEXOMIL, C1,S1	A	prurit + érythème + vertiges
<b>MA9500227</b>	<b>M,38</b>	<b>16j</b>	<b>C3,S1</b>		<b>A</b>	<b>éruption prurigineuse</b>
10010408	M,72	7 j	C2,S1	ALDACTAZINE CORDITRINE PERSANTINE ZYLORIC	A	éruption prurigineuse
<b>LY9700381</b>	<b>F,56</b>	<b>11 sem.</b>	<b>C2,S1</b>	<b><u>LIPANTHYL</u>, 11 SEM, C2S1</b>	<b>A</b>	<b>éruption</b>
MA9300723	F,41	1 cp	C2,S1	<u>HEXALYSE</u> , 1cp, C2,S1	A	éruption maculopapul.
LY9400078	F,46	1 mois	C2,S1	TOCO 500, C1,S1 CYCLO 3, C1S1 CONFLICTAN, C1,S1 LEXOMIL, C1,S1	A	éruption maculeuse, prurit
1050S90	M,41		C3,S1	amfépramone phénobarbital	A	éruption papuleuse prurit
<b>122X95</b>	<b>F,32</b>	<b>1 mois</b>	<b>C3,S1</b>	<b>NIDREL FRACTAL AZANTAC</b>	<b>A</b>	<b>rash maculo-papuleux</b>
LM9100055	M,56	1 an	C1,S1	<u>DETENSIEL</u> , C1,S2 <u>DIDRONEL</u> , C1,S1	U	prurigo
NC9100505	F,48	1 mois	C2,S2	SOPROL, 1 mois, C2S2	A	éruption pustuleuse
NC9100194	M,60	15 j	C2,S1	EUPRESSYL, C2,S1	A	érythème polymorphe
NY9300951	M,68	6 mois	C2,S1		A	érythème polymorphe
<b>MA9700614</b>	<b>F,50</b>	<b>3 mois</b>	<b>C1,S2</b>	<b><u>TANAKAN</u>, C1,S2 <u>MEGAMAG</u>, C1,S2</b>	<b>U</b>	<b>érythème polymorphe</b>
<b>MP9700134</b>	<b>F,58</b>	<b>6 j</b>	<b>C1,S1</b>	<b><u>SECTRAL</u> <u>BOP</u> <u>LEVOTHYROX</u></b>	<b>F</b>	<b>vascularite</b>
RE9420042	M,41	4 j	C1,S1	SORBITOL	A	vascularite
<b>MA9700957</b>	<b>F,50</b>	<b>8 ans</b>	<b>C1,S1</b>	<b><u>STAGID</u>, 8 ANS, C1,S1</b>	<b>A</b>	<b>vascularite</b>
PP8990384	F,75	3 sem.	C2,S1	DAONIL, C1,S1 STAGID, C1,S1 TILDIEM, C1,S1 NATIROSE, C1,S1	A	purpura
CF9200106	F,67		C2,S2	VASTAREL, C2,S2 DAFALGAN, C2,S2 ELISOR, C2,S2	A	purpura
<b>PO9700410</b>	<b>M,47</b>	<b>2 sem.</b>	<b>C1,S1</b>	<b><u>ATHYMIL</u>, C1,S1</b>	<b>F</b>	<b>purpura rhumatoïde</b>

PA9739366	M,65	8 mois	C1,S1	COZAAR, 5 j, C1,S1 DAONIL, 8 mois, C1,S1 GLUCOPHAGE, 8 m., C1,S1 ZYLORIC, 33 mois, C1,S1 LOXEN, 33 mois, C1,S1	A	lichen plan
NC9400417	F,20	1 mois	C1,S2		F	acné
10540911	F,45	15 j	C2,S1	ASPIRINE	A	pustulose exanthématique
10540F26	F,20	2 mois	C1,S1		F	alopécie
10840616	M,72	7 mois	C2,S1	NIDREL ZYLORIC LASILIX ZOCOR ARTEX	F	coloration noire de la langue

**Les effets indésirables cutanés et/ou allergiques ne sont pas mentionnés dans les RCP**

## X. ATTEINTES NEURO-PSYCHIATRIQUES :

48 notifications ont été rapportées, 30 par les CRPV, 18 par le laboratoire :

Elles concernent 23 hommes ( Age moyen : 53,9 ans ) , 25 femmes ( Age moyen : 58,8 ans)

### 1. Asthénie, Somnolence, Impuissance :

Dans certaines observations:

- soit le délai de survenue semble long : 2ans (LM8600219) ou inconnu (DJ8800131)
- soit le traitement associé peut être responsable de tels effets: PROZAC, GLUCOPHAGE...

**Asthénie et somnolence sont mentionnés dans les RCP.**

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
ASTHENIE						
LM8600219	M,56	2 ans	C2,S2		A	
TO8900326	M,49	1 mois	C1,S1		F	
MA9300480	F,45	6 mois	C2,S1	PRAXINOR, 1 mois, C2,S1 PONDERAL, C1,S1	A	
LY9600435	F,53	8 sem.	C2,S1	GLUCOPHAGE, 8 sem., C2,S1 PROZAC	A	
123F40	M,48	1 an	C1,S1	BEFIZAL	U	
SOMNOLENCE						
DJ8800131	F,76	?	C2,S2		A	+ lymphopénie
TO9200397	F,64	6 j	C3,S2		A	
MA9300577	F,42			ISOMERIDE		
RE9510102	F,69	4 j	C2,S1	LASILIX, C1,S1 PREVISCAN, C1,S1 COVERSYL, C1,S1 INSULATARD, C1,S1	A	
10060074	F,56	1 mois	C3,S1	FONLIPOL DIGOXINE CORDARONE Antivitamines K	A	
10060150	F,70	4-5 j	C2,S1	GLUCOPHAGE Retard, C1,S1 LIPANTHYL, C1,S1	A	
TROUBLE DE LA VIGILANCE						
10010335	F,72	3 j	C2,S1	TENORMINE SERESTA CYCLOTERRIAM	A	
NC9500466	M,55	3 j	C3,S2		A	impuissance
10051460	M,45	1 mois	C2,S1	DESATURA DAFLON 500	A	trouble de l'érection

## 2. Troubles psychiatriques :

Elles concernent 13 hommes (âge moyen : 53,2 ans) et 14 femmes (âge moyen : 60,4 ans)

Les troubles psychiatriques sont divers : agressivité, nervosité, confusion, délire

La responsabilité de la pathologie et des nombreux traitements associés ne peut être exclue

### 3 cas sont imputés « vraisemblable » :

- NC9500171 : nervosité et nausées chez une femme de 50 ans, 1 à 2 h après la prise d'1 cp de MEDIATOR
- 10010345 : désorientation et obnubilation, chez une femme de 80 ans. Le traitement a été arrêté après 13 j. Une réadministration ultérieure a été positive. (traitement associé : KERLONE et MOGADON)
- PA97355052 : syndrome de sevrage avec excitation, chez un homme de 27 ans, sportif, qui avait pris 9 cp/j de MEDIATOR, comme « dopant ».

### 5 cas sont imputés « plausible » :

- NC9700094 : accès d'agitation et agressivité, chez une femme de 74 ans, pendant la prise de MEDIATOR, pendant 6 j. Disparition des symptômes 12 h après l'arrêt du MEDIATOR.
- NC9300347 : irritabilité chez un homme de 39 ans, traité pendant 11 mois par MEDIATOR. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament.
- NC9300349 : dépression, chez un homme de 50 ans, traité pendant 9 mois par MEDIATOR. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament.
- MA9100069 : angoisse et palpitation, chez un homme de 40 ans, 2h après avoir ingéré 4 cp de MEDIATOR.
- CF9000137 : désorientation chez une femme de 79 ans, traitée par MEDIATOR, HALDOL, SERESTA, ZESTRIL, CATAPRESSAN, PRAXILENE, SERMION. L'évolution est favorable à l'arrêt de tous les médicaments.

19 ont été imputés « douteux » : (8 C1,S1, 10 C2,S1, 1 C1,S2)

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>						
LY9600963	M,45	1 mois	C1,S1	LEXOMIL, C2,S1	A	agressivité
NC9700094	F,74	6 j	C2,S2		A	agressivité
541173	F,45	8 j	C2,S1	CORENITEC, C1,S1	A	agressivité + hallucination
MA8900523	F,40		C1,S1	ISOMERIDE, 1j, C2,S1	A	agitation
DJ9800349	M,74	3 mois	C2,S1		A	agitation
NC9300347	M,39	11 mois	C2,S2		A	irritabilité
NC9500171	F,50	1 cp	C3,S2		A	nervosité
MP9800179	F,47	11 j	C2,S1	LIPANOR, C1,S1	A	nervosité
124G84	F,35	20 j	C2,S1	MAXEPA LEVOTHYROX HYDROCORTISONE	A	nervosité + excitation

NC9300349	M,50	9 mois	C2,S2	LOPRIL, C1,S1	A	dépression
MA9100069	M,40	1 j	C2,S2		A	angoisse
TS9500338	F,69	8 j	C2,S1	DAONIL, C1,S1 ALPRESS BITILDIEM DIAMICRON...	A	stupeur
LY8900392	M,52	20 j	C2,S1	ASPEGIC, C1,S1 SOTALEX, C1,S1	A	cauchemars
10540046	M,?	qq semaines	C1,S1	ZOCOR, C1,S1 PERSANTINE MAXEPA TILDIEM DAONIL	A	cauchemars
SE9500017	F,41	84 j	C1,S1	INCITAL, C1,S1 LEXOMIL, C1,S1	A	confusion
10010326	M,61	?	C1,S1	FONZYLANE, C1,S1 SINTROM, C1,S1	A	confusion <i>autre cause!</i>
120M85	M,70	11 j	C2,S1	PREVISCAN, C1,S1 CORDARONE, C1,S1	A	confusion troubles de la mémoire
CF9000137	F,79		C2,S2	HALDOL, C2,S2 SERESTA, C2,S2 ZESTRIL, C2,S2 CATAPRESSAN, C2,S2 PRAXILENE, C2,S2 SERMION, C2,S2	A	désorientation
10010345	F,80	13 j	C3,S1	MOGADON, C1,S1 KERLONE, C1,S1	A	désorientation obnubilation
10060J96	F,80	?	C1,S1	RENITEC ADALATE HEMIDAONIL TILDIEM	A	désorientation
10060J13	F,82	1 mois	C2,S1	DAONIL	A	désorientation
120M52	M,60	2 j	C2,S1	LIPANTHYL, C1,S1 ASPEGIC, C1,S1	A	désorientation sommolence
10060560	M,75	plusieurs mois	C2,S1	DAONIL	A	trouble du comportement
RN9500096	F,59	73 j	C1,S2	LIPANTHYL, C1,S2 PILOSURYL, C1,S2 CANOL, C1,S2 OLIVIASE, C1,S2 Amfépramone, C1,S2	A	délire
GR8700216	M,45	16 j	C1,S1	COLLAGENAN, C1,S1 NICOBION, C1,S1	A	délire
10060219	F,65	2 ans	C1,S1		A	bouffées d'angoisse au sevrage
PA9735052	M,27	6 mois	C3,S1	« 9 cpl/j (dopant!) »	U	excitation au sevrage

### 3. Troubles neurologiques :

7 notifications d'imputabilité douteuse ont été rapportées (5 CRPV, 2 laboratoire)

Elles concernent 5 hommes ( âge moyen : 59 ans) et 2 femmes (âge moyen : 39 ans)

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
<b>CONVULSION</b>						
PA9223988	M,60	?	C2,S1	TENSIONORME, C2,S1 DIFFU K	A	
10060J47	F,36	2 mois	C1,S1	DAONIL	A	crise comitiale
<b>NEUROPATHIE</b>						
MA8700716	M,73	9 ans	C1,S1	HEMOCLAR TORENTAL	U	autre étiologie!
<b>PARESTHESIE</b>						
BX8800193	M,36	8 j	C1,S1	PRAXINOR, 8j, C1,S1	F	
LM9500090	M,61	4 j	C2,S1		A	
MA9700170	F,42	1 j	C2,S2	TAMIK, C1,S1	U	
10051683	M,65		C2,S1	DAONIL GLUCOPHAGE LIPANOR ANGIOXINE	A	

## **XI. TROUBLES DE L'EQUILIBRE, VERTIGES :**

Ils concernent 5 hommes (Age moyen: 64 ans) et 15 femmes (Age moyen : 63,4 ans)

Il s'agit de patients âgés, en général, avec une pathologie lourde : diabète, HTA, insuffisance cardiaque, pontage coronarien, cirrhose ...

6 cas rapportés par le CRPV de BORDEAUX ont été à l'origine d'une nouvelle mise au point des effets indésirables du MEDIATOR lors du Comité Technique du 30 avril 1998.

- BX9701040 : chez un homme de 74 ans, apparition d'une difficulté à la marche pendant un traitement de 4 semaines par MEDIATOR, les troubles sont apparus au bout de 3 semaines.

ATCD et terrain : HTA, DNID, double pontage coronarien

Traitement associé : PREVISCAN, DAONIL, CAPTOLANE, GLUCOPHAGE

Evolution favorable à l'arrêt de MEDIATOR

- BX9701041 : chez un homme de 78 ans, apparition d'un trouble de l'équilibre pendant un traitement de 10 j par MEDIATOR.

ATCD et terrain : DNID, Infarctus du myocarde, 3 pontages coronariens, gastrectomie, anévrisme de l'aorte abdominale, ACFA

Traitement associé : DAONIL, CORDARONE, ASPEGIC, GLUCOR

Evolution favorable à l'arrêt de MEDIATOR

- BX9701023 : chez une femme de 63 ans, apparition de trouble de la marche et perte de l'équilibre, pendant un traitement de 9 semaines par MEDIATOR, les symptômes sont apparus au bout de 8 semaines

ATCD et terrain : DNID, cirrhose hépatique alcoolique, HTA, exérèse basocellulaire, neuropathie diabétique

Traitement associé : AVLOCARDYL, DAFLON, DAONIL, LASILIX, GLUCOR, TRANXENE, IMOVANE

Evolution favorable à l'arrêt de MEDIATOR

- BX 9700381 : chez un homme de 63 ans, apparition de trouble de la marche et perte de l'équilibre, pendant un traitement de 4 semaines par MEDIATOR,

ATCD et terrain : DNID, cirrhose, HTA, neuropathie périphérique avec paresthésie des extrémités

Traitement associé : DAONIL

Evolution favorable à l'arrêt de MEDIATOR

- BX9700301 : chez un homme de 71 ans, apparition de trouble de la marche et perte de l'équilibre, pendant un traitement de 6 semaines par MEDIATOR,

ATCD et terrain : DNID, infarctus du myocarde, pontage coronarien, artérite des membres inférieurs, OAP,

Traitement associé : LOPRIL, CORDARONE, VASTAREL, PRAXILENE, EUGLUCAN

Franche amélioration à l'arrêt de MEDIATOR

- BX9701022 : chez une femme de 74 ans, apparition de trouble de la marche pendant un traitement de 7 mois par MEDIATOR, les symptômes sont apparus au bout de 4 semaines

Traitement associé : DIAMICRON, MOPRAL, TILDIEM, ALDACTAZINE, LYSANXIA

ATCD et terrain : DNID, angor

Evolution favorable à l'arrêt de MEDIATOR

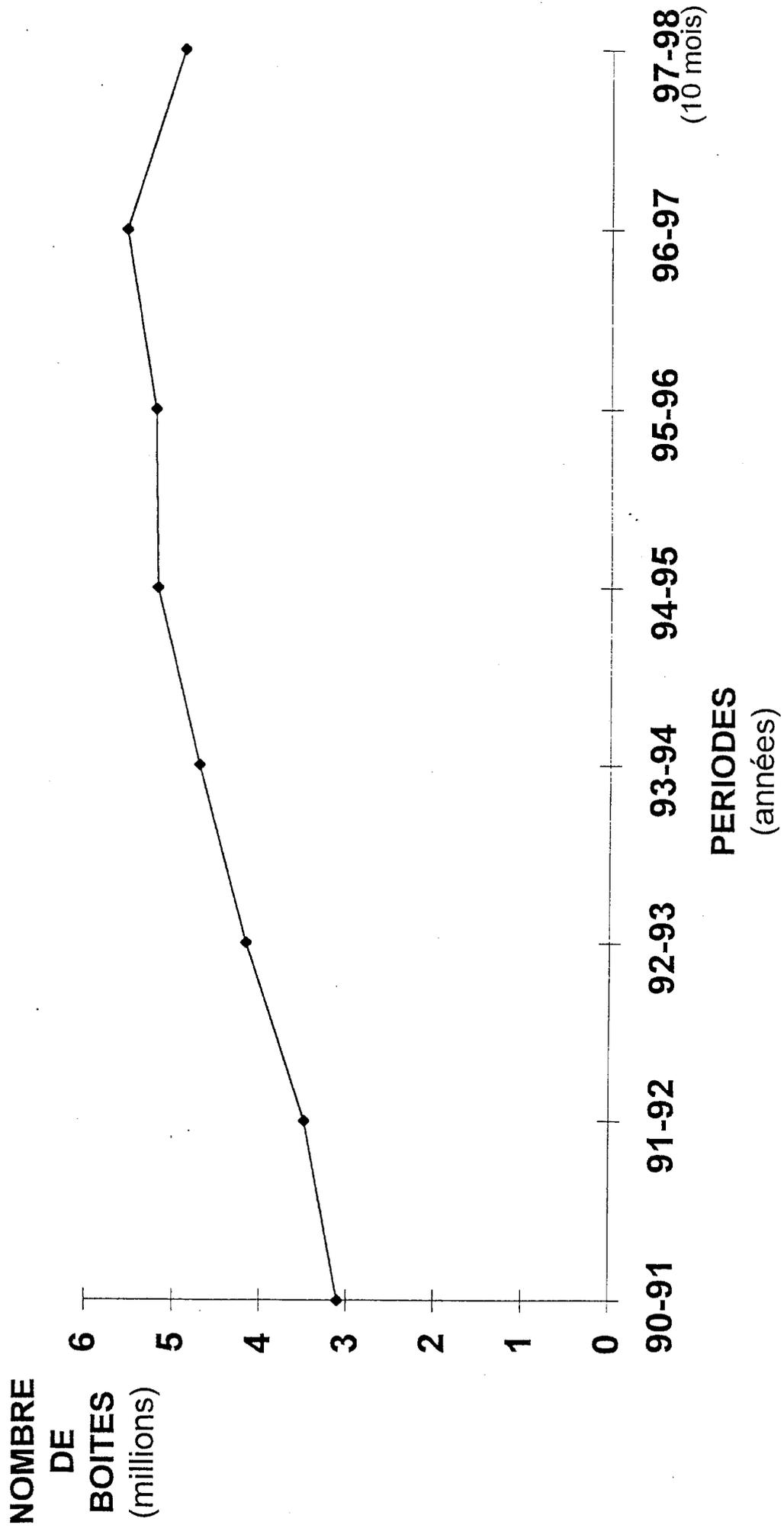
**Cet effet indésirable est mentionné dans les RCP**

N°	S / Age	Durée TTT	Imput. MEDIATOR	TTT associé / Imputabilité	Evol.	
VERTIGE, TROUBLE DE L'EQUILIBRE						
BX8500092 =060141	M,34	3 mois	C3,S2		A	
MA8800356	F,60	1 j	C2,S2		A	
MA8800929	F,47	1 cp	C2,S2	DAFLON, C1,S1	A	
NC9000297	F,58	15 j	C3,S2		A	
LL9200133	F,63	2 j	C1,S1		U	
NY9306790	F,77	2 j	C1,S2		A	
LM9500091	F,84		C2,S1	SOTALEX, C1,S1 LOXEN, C1,S1 ALDACTONE, C1,S1 CORDIPATCH, C1,S1 PREVISCAN, C1,S1	U	
TS9600227	F,64	4 sem.	C3,S1	RENITEC, C1,S1 LIPANTHYL, C1,S1	A	
BX9701040	M,74	4 sem.	C2,S1	PREVISCAN, C1,S1 DAONIL, C1,S1 CAPTOLANE, C1,S1 GLUCOPHAGE, C1,S1	A	
BX9701041	M,78	10 j	C2,S1	DAONIL CORDARONE ASPEGIC GLUCOR	A	
NC8900097	F,60	1 cp	C2,S2		A	
MA8700143	F,66	?	C1,S1	FLUVERMAL, C1,S1	F	
BX9701023	F,63	9 sem.	C2,S1	AVLOCARDYL DAFLON DAONIL LASILIX GLUCOR TRANXENE IMOVANE	A	
BX9700381	M,63	4 sem.	C2,S1	DAONIL	A	
BX9700301	M,71	6 sem.	C2,S1	LOPRIL CORDARONE VASTAREL PRAXILENE EUGLUCAN	A	
BX971022	F,74	7 mois	C2,S1	DIAMICRON MOPRAL TILDIEM ALDACTAZINE LYSANXIA	A	
10060F71	F,47	?	C2,S1	TAGAMET, C1,S1 JONCTUM, C1,S1 LEXOMIL, C1,S1	A	+ prurit + érythème
10060499	F,40	1 semaine	C3,S1	LEVOTHYROX, C1,S1	A	
10060J48	F,74	2 j	C2,S1	MODURETIC, C1,S1 LOXEN, C1,S1 DETENSIEL, C1,S1	A	
123T12	F,74	?	C1,S1	GLUCOPHAGE DIAMICRON TILDIEM KERLONE RISORDAN ALDACTAZINE MOPRAL	A	<i>trouble de la démarche</i>

# **ANNEXES**

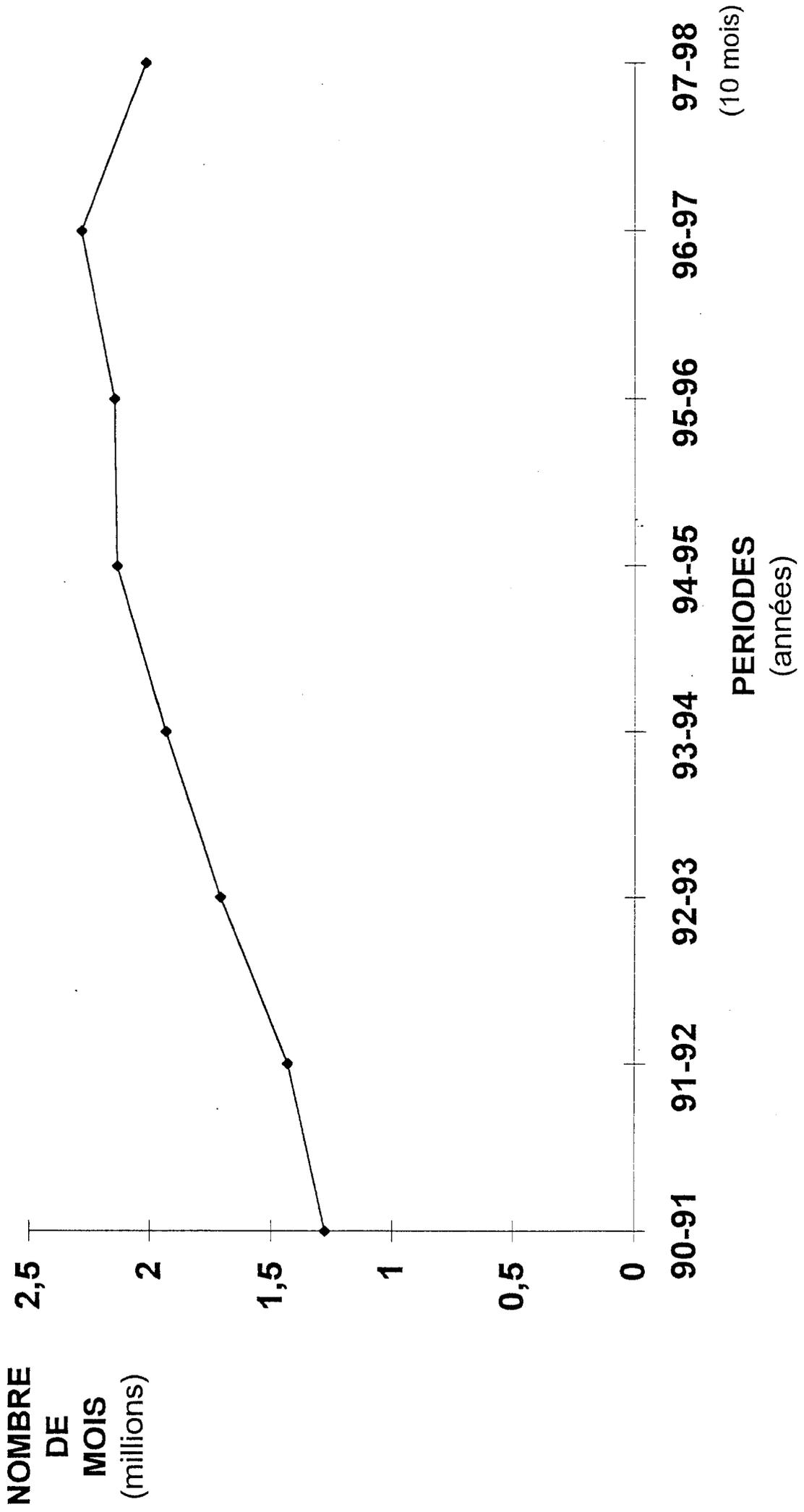
# Benfluorex MEDIATOR®

Chiffres de vente  
( nombre de boîtes)



# Benfluorex MEDIATOR®

Chiffres de vente  
( nombre de mois de traitement )







## VENTES UNITAIRES DE MEDIATOR

SOURCES	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Juillet 1998*
	Unités (000)	Unités (000) evol. an-1						
IMS - Eisipharm - LMP	3 279	3 767 14,9	4 135 9,8	4 794 15,9	5 157 7,6	5 164 0,1	5 555 7,6	5 625 3,1
GERS	3 147	3 605 14,6	4 223 17,1	4 792 13,5	5 141 7,3	5 253 2,2	5 531 5,2	5 666 4,8

Entre 1992 et 1997 : Cumuls 12 mois de janvier à décembre

\* Pour 1998 : Cumul 12 mois de août 1997 à juillet 1998 (évolution par rapport au cumul à juillet 1997)