

# BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



N° 34 JANVIER-FEVRIER 1991

## TRAITEMENTS NORMOLIPEMIANTS ET PREVENTION DES ACCIDENTS ISCHEMIQUES CARDIOVASCULAIRES - RESULTATS EN TERME DE MORTALITE.

L'objectif primordial qui prévaut à la mise en place d'un traitement normolipémiant est, à côté de la diminution de la cholestérolémie et/ou de la Triglycéridémie, la nécessité de prévenir le risque athérogène et ses complications cardio-vasculaires graves, inhérentes à la plupart des dyslipidémies. Un tel traitement se compose de deux modalités d'intervention complémentaire :

- Le régime diététique qui doit exclure tous les facteurs de risque d'origine alimentaire (graisses, tabac...)

- Le traitement médicamenteux permanent et chronique associant une ou plusieurs catégories de substances parmi lesquelles :

. les résines telles la cholestyramine (Questran®) qui accélèrent le catabolisme des acides biliaires et secondairement augmentent l'utilisation cellulaire du cholestérol.

. les fibrates : fénofibrate (Lipanthyl®) ou gemfibrozil (Lipur®) par exemple qui interfèrent sur le métabolisme des lipoprotéines de même que l'acide nicotinique.

. les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase tels que la Simvastatine (Zocor®), Lovastatine (Lodales®) qui agissent en bloquant de façon sélective, réversible et compétitive l'enzyme clé de la synthèse hépatique du cholestérol.

. Enfin d'autres substances, d'activités diverses et souvent mal connues : le Probucol (Lurselle®), le Tiadénol ou le Tocophérol.

Tous ces moyens thérapeutiques sont, sans conteste, efficaces quant à la diminution de la cholestérolémie. Leur incidence sur la prévention des cardiopathies ischémiques, première cause de décès dans nos pays occidentaux, est cependant plus délicate à établir.

A l'heure actuelle, nous disposons des résultats d'un certain nombre d'essais de prévention primaire ou secondaire de maladies coronariennes mettant en jeu l'un ou l'autre de ces traitements.

Six d'entre eux ont fait l'objet récemment d'une évaluation méta-analytique dans le but d'apprécier l'incidence des thérapeutiques préventives sur la mortalité quelle qu'en soit sa cause : cardiovasculaire, cancéreuse ou au contraire sans relation aucune avec une maladie (suicides, accidents...) Il s'agit d'études de prévention primaire à large échelle, randomisées, comparant un groupe traité à un autre témoin, regroupant ainsi un total de 24 847 participants de moyenne d'âge 47,5 ans. Le tableau suivant présente les caractéristiques essentielles de ces études en y associant le classement par étiologie et par groupe des 1 147 décès qui ont été observés.

L'étude comparative de ces résultats a permis de dégager les notions suivantes :

. La mortalité par accidents cardio-vasculaires est globalement diminuée par la mise en route d'une thérapeutique hypolipémiante. La faible significativité de la différence observée reste suffisamment démonstrative pour justifier l'intérêt d'un tel traitement compte tenu des limites mêmes de ce genre d'enquêtes d'observations (durée insuffisante, taille d'échantillon toujours trop réduite) surtout lorsque l'on s'exprime en terme de mortalité.

. Dans un contexte global, cette mortalité n'est cependant pas diminuée. Ce fait tient à l'augmentation dans les groupes traités du nombre de décès par cancer ou par une cause étrangère à toute maladie en comparaison aux groupes témoins.

. L'augmentation du nombre des cancers ne semble cependant pas être reliée à une éventuelle action cancérigène d'un faible taux sérique de cholestérol. En effet, la relation n'apparaît pas dans toutes les études et elle n'a pas été corroborée loin s'en faut, par d'autres expérimentations spécifiques autorisant une interprétation causale.

. L'association épidémiologique entre la mortalité par accidents ou suicides et baisse de la cholestérolémie est plus surprenante. Elle est réelle (différence significative), systématique puisque toutes les études en font état et semble être appuyée par d'autres recherches du même type. Il est proposé en première hypothèse et à la vue de ces résultats, l'existence d'une corrélation entre un faible taux de cholestérol sérique et une prédisposition à un tempérament violent ou suicidaire. Cette hypothèse mériterait d'être confirmée ou infirmée par des expérimentations menées plus spécifiquement dans ce domaine.

ESSAI	Durée ans	Age Moy. (ans)	GROUPES - NOMBRE DE PATIENTS	Cholestérolémie avant traitement (mmol/L) (N 5,16 mmol/l)	Réduction de la cholémie (%)	Mortalité totale		Mortalité coronarienne		Mortalité par cancer		Mortalité en l'absence de toute maladie		
						ESSAI	TEMOIN	ESSAI - TEMOIN	ESSAI - TEMOIN	ESSAI - TEMOIN	ESSAI - TEMOIN			
Los Angeles Veterans Administration Study (1968)	8	65	Régime Versus Pas de régime	424 422	6,03	12,7	174	177	41	50	31	17	4	0
Minnesota Coronary Surgery (1975)	1,1	47	Alimentation allégée Versus Régime normal	2 197 2 196	5,35	13,6	158	153	39	34	16	12	21	14
World Health Organisation Study (1978)	5,3	46	Régime Clofibrate (1,6 g/j) Versus Placebo	5 331 5 296	6,41	9,0	128	87	36	34	42	25	18	15
Colestipol Upjohn Study (1978)	1,9	51	Colestipol (15 g/j) Versus Placebo	548 546	7,96	9,6	17	27	9	22	2	2	2	0
Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trials (1984)	7,4	48	Cholestyramine (24g/j) + Régime Versus Placebo + régime	1 906 1 900	7,24	8,5	68	71	30	38	16	15	11	4
Helsinki heart study (1987)	5	47	Gemfibrozil (1,2 g/j) + Régime Versus Placebo + régime	2 051 2 030	7,47	9,6	45	42	14	19	11	11	10	4
<b>TOTAL</b>							<b>590</b>	<b>557</b>	<b>169</b>	<b>197</b>	<b>118</b>	<b>82</b>	<b>66</b>	<b>37</b>
Significativité Statistique des différences totales							Non Significatif		Limite de signifi- cativité (p=0,06)		Significatif (p = 0,01)		Très significatif (p = 0,004)	

Ces remarques sont à atténuer cependant en regard des essais de prévention secondaires parmi lesquelles le Coronary Drug Project, les études d'Oslo ou de Stockholm ; visant tous à étudier l'action des thérapeutiques normolipémiantes sur la récurrence de la symptomatologie coronarienne. Il convient d'ajouter alors les faits suivants :

. Le risque mortel y étant largement dominé par l'étiologie cardio-vasculaire, il est difficile de retrouver une corrélation statistiquement démonstrative entre mortalité par accident ou suicide et baisse de la cholestérolémie.

. La mise en place d'un traitement hypocholestérolémiant trouve ici une deuxième justification dans la mesure où il a été établi qu'une diminution de 10 % du taux sérique de cholestérol s'accompagne d'une baisse de 12 % des risques d'infarctus secondaires mortels et de 19 % des risques de récurrences non mortelles. Ainsi, ces études, souvent réalisées sur une plus longue période (11 ans pour l'étude d'Oslo) sont beaucoup plus optimistes quand à l'utilité de la mise en place d'un traitement hypocholestérolémiant dans la prévention des accidents ischémiques cardio-vasculaires.

#### REFERENCES

Philippe LORILLON.

Interne Lauréat en Pharmacie.

. Muldoon E. F., Manuck S.B., Mathews K. A  
"Lowering cholesterol concentration and mortality : a quantitative review of primary prevention trials.  
B. M. J. Vol. 301 N° 6747, (Août 90), pp 309 - 314.

. Rossouw J. E., Lewis B., Rifkin B. M  
"The value of lowering cholesterol after myocardial infarction"  
N. Engl. J. Med. Vol: 323, N° 16 (Octobre 90), pp 1112 - 1120

*Le Docteur PAILLARD (cardiologue - Hôtel Dieu) nous met en garde contre la tentation de conclure hâtivement de ces lectures que "le traitement hypolipémiant ne diminue pas la mortalité coronarienne, mais augmente le risque de cancer ou d'accident... Conclusion peu encourageante... Plusieurs remarques sont nécessaires :*

- 1 - Les critères de choix des 6 études pour la méta-analyse sont criticables. D'autres études plus concluantes auraient pu être incluses (Coronary Drug Project...). Deux des études sélectionnées ont une durée de suivi si courte (< 2 ans) qu'elles n'autorisent évidemment aucune conclusion sur la mortalité coronarienne.
- 2 - Là se situe sans doute la critique principale. Ces études de prévention sont conçues pour démontrer une diminution de la morbidity (ce qu'elles ont montré) et non de la mortality cardiovasculaire . Dans une population d'hommes d'âge moyen, la mort d'origine coronarienne reste heureusement un événement peu fréquent (tous les infarctus du myocarde ne sont pas mortels...). Il faudrait, pour démontrer ce dernier objectif, des études encore beaucoup plus nombreuses et plus longues. Mais l'objectif de réduire la morbidity cardiovasculaire, et toutes ses conséquences, apparaît déjà suffisant.
- 3 - Enfin, pour les études de prévention secondaire, il faudrait souligner les résultats très démonstratifs des 3 études de progression (régression de l'athérome coronarien, récemment publiées (CLAS, FATS, Lifestyle), démontrant un bénéfice manifeste d'une intervention hypocholestérolémiante chez des patients coronariens : moindre progression et parfois régression de certaines lésions.  
De quoi conserver l'espoir ..."

## LE VIGABATRIN (Sabril\*)

L'introduction de Vigabatrin destiné spécifiquement à augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) neuromédiateur inhibiteur, engagé dans la physiopathologie de l'épilepsie, vient renforcer la famille des médicaments gabaergiques utilisés dans le traitement des comitialités.

### Mode d'action :

Le Vigabatrin inhibe la dégradation du GABA par l'enzyme GABA transaminase (GABA T) augmentant ainsi les concentrations de GABA. C'est un analogue du GABA de structure assez voisine. Il est actuellement l'inhibiteur le plus spécifique de la GABA T ; l'inhibition obtenue est irréversible, le GABA n'étant plus catabolisé, les concentrations cérébrales de ce neuromédiateur augmentent, à l'origine de l'effet antiépileptique.

### Pharmacologie :

L'administration de Vigabatrin provoque une augmentation des concentrations cérébrales de GABA chez l'animal. Chez l'homme, l'administration de Vigabatrin augmente le taux de GABA dans le LCR. Aucun effet clinique significatif n'est observé sur le sommeil, les fonctions cognitives ou les fonctions cardiovasculaires de volontaires sains.

### Pharmacocinétique :

Le Vigabatrin est rapidement absorbé après l'administration orale d'une dose recommandée de 2 à 4g par jour en une ou deux prises. L'absorption est indépendante de la prise d'aliments et la cinétique est en relation linéaire avec la dose administrée. Le Vigabatrin ne se lie pas aux protéines et aucun métabolite sérique n'a été identifié. Il a un grand volume de distribution et une demie vie terminale de 5 à 8 heures. Sa demie vie augmente chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale. Les concentrations du Vigabatrin dans le LCR sont égales à environ 10% des concentrations sériques. La pénétration dans le LCR est rapide. Compte-tenu du mode d'action, aucune relation directe entre l'efficacité du médicament et les concentrations sériques n'est mise en évidence. De ce fait, contrairement aux autres antiépileptiques actuellement utilisés, les dosages sériques sont moins informatifs.

### Etudes cliniques :

Le Vigabatrin s'est révélé efficace et son efficacité s'est maintenue constante tout au long du traitement, au cours de nombreuses études cliniques réalisées chez des patients souffrant d'épilepsie non contrôlée par le traitement épileptique classique. Les études en simple et en double aveugle ont montré une efficacité remarquable dans les crises partielles. Des études à plus long terme ont montré le maintien de cette efficacité tout au long du traitement.

Indication : en association, dans les comitialités non contrôlées.

### Les effets indésirables :

- Au cours des essais cliniques : la sédation est le symptôme le plus fréquent ; les autres effets affectant le SNC sont : fatigue, vertiges, irritabilité, dépression, céphalées et troubles visuels ; une prise de poids est également rapportée ; ces effets indésirables surviennent généralement dans les 3 premiers mois du traitement.

Quelques modifications des paramètres biologiques sont apparues : légère diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que des transaminases hépatiques.

- Les données actuelles de la pharmacovigilance soulignent la somnolence, les vertiges, la prise de poids, les troubles psychiques (troubles du comportement, agitation, confusion), les troubles métaboliques, l'hyperkinésie.

Actuellement, une étude de Phase IV est menée, de façon intensive, en France et concerne environ mille patients.

C. BENETON, R. DECOMBE

### COMITE DE REDACTION

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Armelle GRAVOT, Philippe LORILLON, Agnès LURTON, Bénédicte LENOIR.

Centre Régional d'Information sur le Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, René DECOMBE.

Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à :

Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M.

C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99.28.42.51 ou 99.28.43.42