

## Hyperlipidémies

# Quelle place pour les fibrates en prévention cardiovasculaire ?

**D**ans le traitement d'une hypercholestérolémie, j'ai l'impression en lisant la revue *Prescrire* (n° 202, p. 43) que la Rédaction préconise une statine. Par ailleurs, des spécialistes utilisent des fibrates en cas d'hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie. Est-ce justifié ? Existe-t-il encore une place pour les fibrates, en particulier chez le diabétique avec une triglycéridémie supérieure à 3,5 à 4 g ?

**Charles Boeckler**  
Généraliste (55)



L'hypercholestérolémie, facteur de risque cardiovasculaire, fait l'objet de débats et de controverses depuis deux décennies. Peu à peu, des preuves de l'effet préventif de certains médicaments dans certaines situations sont venues. Les principales avancées et les problèmes encore en suspens sont regroupés dans une compilation de la revue *Prescrire*, "Face à une hypercholestérolémie", de septembre 2000.

Pour l'hypercholestérolémie, il faut distinguer la prévention primaire (adultes asymptomatiques) et la prévention secondaire (patients ayant eu un accident coronarien).

**Prévention primaire.** Le risque de présenter un accident coronarien mortel ou un infarctus du myocarde est modéré : environ 5 à 15 pour 1 000 personnes et par an, dans des essais de traitement préventif versus placebo réalisés chez des populations principalement masculines, d'âge moyen et présentant des perturbations du bilan lipidique, dans des régions du monde où l'incidence des affections cardiovasculaires est plus élevée qu'en

France (1). L'effet du traitement est également modéré, et varie selon les médicaments entre une augmentation statistiquement significative de la mortalité de + 1,9 pour 1 000 patients et par an dans un essai testant le *clofibrate* (ex-Lipavlon°), et une réduction statistiquement significative de - 1,8 pour 1 000 patients et par an dans un essai testant la *pravastatine* (Elisor°, Vasten°) (1).

Si l'on tient compte des résultats de l'évaluation clinique, le traitement de l'hypercholestérolémie isolée, sans autre facteur de risque, doit être prudent et limité, essentiellement chez les hommes de moins de 70 ans ayant un taux de LDL-cholestérol supérieur à 4,5 mmol/l (1,7 g/l) (1). La prescription la plus rationnelle est alors celle de la *pravastatine*, seul médicament ayant démontré une réduction de la mortalité.

Quant à l'intérêt de traiter les femmes et les sujets de plus de 70 ans sans facteur de risque, il n'est pas possible de conclure du fait du manque de données (1).

En prévention primaire, aucune décision de traiter ne peut être prise sur la seule constatation d'une élévation du LDL-cholestérol : il faut répéter les dosages et prendre en compte les facteurs de risque associés.

**Prévention secondaire.** Pour un patient ayant des signes de coronaropathie, le risque de présenter un accident coronarien et d'en décéder est beaucoup plus élevé que dans la population générale : dans les essais de prévention secondaire, la mortalité annuelle a été de 2 à 5 %, et les deux tiers des décès ont été de cause cardiaque (1). Plusieurs médicaments ont démontré

leur efficacité pour améliorer le pronostic. Un fibrate, le *gemfibrozil* (Lipur°), a réduit dans un essai l'incidence des infarctus et des décès coronariens, sans réduire la mortalité totale ; les autres fibrates n'ont pas eu de résultat tangible prouvé. La *pravastatine* et la *simvastatine* (Lodalès°, Zocor°) ont permis dans trois essais d'éviter 6 à 12 infarctus du myocarde ou décès par coronaropathie chaque année pour 1 000 patients traités, en réduisant aussi la mortalité totale dans 2 de ces essais (1).

Ces interventions ont démontré leur efficacité dans les deux sexes quel que soit l'âge (1). Le seuil d'intervention, déduit des essais, est de 3,2 mmol/l (1,2 g/l) de LDL-cholestérol (1).

**Utiliser les statines en première intention.** Les hypolipémiants les mieux validés en prévention primaire et en prévention secondaire sont les statines : il est logique de les choisir en première intention en cas d'hypercholestérolémie isolée ou associée à une hypertriglycéridémie. La *colestyramine* (Questran°) ou le *gemfibrozil* peuvent être utilisés en seconde intention, en cas d'inefficacité ou d'effet indésirable des statines.

Mais on ne connaît ni l'efficacité préventive des autres fibrates, ni l'intérêt du traitement des hypertriglycéridémies sans hypercholestérolémie associée.

**Hypertriglycéridémie chez le diabétique : peu de données probantes.** Chez le diabétique de type 2, l'hypertriglycéridémie est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, à partir de données épidémiologiques (2). Mais « l'intérêt d'une réduction du taux des triglycérides pour prévenir la survenue des complications cardiovasculaires de la maladie n'a pas été démontrée », comme le souligne en France un groupe de travail de l'Anaes, qui préconise de ne donner un traitement hypolipémiant qu'en cas d'élévation du taux du LDL-cholestérol (2). Le même constat est fait aux États-Unis d'Amérique par divers groupes de spécialistes, qui recommandent cependant d'instaurer un traitement si le taux de triglycérides dépasse 4 g/l (2).

Selon le British National Formulary, un fibrate est le médicament préconisé pour le traitement d'une hypertriglycéridémie (3). L'utilisation du *gemfibrozil* paraît alors préférable à celle des autres fibrates, compte tenu de son évaluation (1). Dans le cas d'hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie, la priorité doit être donnée à la cor- ►►

► rection de l'hypercholestérolémie, et donc aux statines.

En prévention cardiovasculaire, comme dans tout traitement, le choix du médicament doit se baser autant que possible sur les résultats d'essais cliniques pertinents qui montrent un bénéfice tangible pour le malade, en te-

nant compte de la situation clinique, du sexe, de l'âge et éventuellement de facteurs de risque associés.

**La revue Prescrire**

.....  
1- Prescrire Rédaction "Médicaments hypocholestérolémiants - Une efficacité démontrée pour certaines substances, mais un intérêt différent en pré-

vention primaire ou secondaire" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (194) : 282-288.

2- Prescrire Rédaction "Suivre les diabétiques de type 2" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (217) : 361-371.

3- "British National Formulary" British Medical Association - Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London March 2001 ; (41) : 125.

## Pharmacologie

# Le spectre antibactérien permet-il de comparer l'efficacité clinique des antibiotiques ?

L'article de la revue *Prescrire* (n° 215, p. 167-172) consacré à la lévofloxacine (Tavanic®) conclut qu'elle n'a « en pratique aucun avantage clinique prouvé sur l'ofloxacine », alors que j'attendais de Tavanic® une quinolone active sur le pneumocoque. J'ai donc consulté le dictionnaire Vidal où le *Streptococcus pneumoniae* est déclaré "sensible" à la lévofloxacine, alors que "modérément sensible" à l'ofloxacine. Le Tavanic® semble donc plus efficace que l'Oflozet® sur le pneumocoque. S'agit-il d'un artifice de présentation, et la sensibilité au pneumocoque est-elle identique pour les deux substances ?

**Paul Brigot**  
Généraliste (75)

Je suis surpris par la conclusion de la revue *Prescrire* « n'apporte rien de nouveau » à l'article sur la lévofloxacine (Tavanic®) (n° 215, p.167-172). Bien que non spécialiste en antibiothérapie, je considère que le spectre d'activité de Tavanic® est intéressant comparé à celui d'Oflozet® (dictionnaire Vidal), surtout en pathologie infectieuse pulmonaire, puisqu'il est actif sur la plupart des germes responsables des pneumopathies communautaires.

**Franck Cichy**  
Généraliste (57)



Les courriers de Paul Brigot et de Frank Cichy, comparant l'efficacité de la lévofloxacine (Tavanic®) et de l'ofloxacine (Oflozet®) sur le pneumocoque, montrent bien l'ambiguïté de la notion de sensibilité lors de l'étude in vitro du spectre antibactérien ; et plus encore des com-

paraisons trompeuses des résumés des caractéristiques des produits (RCP), que l'Agence française des produits de santé ne standardise guère.

Stricto sensu, *Streptococcus pneumoniae* est dit "sensible" à la lévofloxacine quand la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique est inférieure ou égale à 2 mg/litre ; "résistant" quand elle dépasse 4 mg/litre (chiffres publiés pour 2000-2001) ; entre ces deux limites, on parle de "sensibilité intermédiaire".

L'ofloxacine est un mélange équimolaire de deux stéréo-isomères, l'un dextrogyre inactif du point de vue antibiotique, l'autre lévogyre et seul actif, la lévofloxacine. En d'autres termes, l'administration de l'ofloxacine est efficace parce qu'on administre (sans le savoir) de la lévofloxacine ; 1 mg de lévofloxacine correspond exactement à 2 mg d'ofloxacine.

Dans l'étude du spectre antibactérien, le fait de diviser la dose par deux peut faire penser (à tort quand on parle de CMI) qu'une souche de pneumocoque est "sensible" à la lévofloxacine (CMI = 1,5 mg/litre environ), mais de "sensibilité intermédiaire" à l'ofloxacine (CMI = 3 mg/litre environ). En fait, il ne s'agit là que d'une nuance quantitative, et non d'une différence qualitative comme en ce qui concerne l'activité de telle ou telle classe d'antibiotiques sur telle ou telle catégorie de germes.

Quand on compare les CMI de deux antibiotiques, si celle de l'antibiotique A est double de celle de l'antibiotique B, on est conduit à administrer des doses

deux fois plus fortes de A, d'où un risque éventuel d'effets indésirables plus importants avec A qu'avec B, à vérifier bien sûr en clinique. Mais tel n'est pas le cas pour l'ofloxacine par rapport à la lévofloxacine, l'isomère dextrogyre ne semblant apporter ni bénéfice, ni effet indésirable, selon les données cliniques disponibles dans le dossier d'évaluation initiale.

Par ailleurs, activité in vitro (spectre antibactérien, niveau de la CMI) et efficacité en clinique ne sont pas synonymes. L'efficacité clinique dépend, au-delà de la CMI, de la pénétration de l'antibiotique dans les différents tissus, c'est-à-dire de la possibilité d'atteindre des concentrations supérieures à la CMI dans les tissus infectés.

Dans le cas des pneumonies communautaires, la lévofloxacine n'a pas été comparée à l'ofloxacine, qui n'a pas cette indication en France, à la différence de certains pays, dont les États-Unis d'Amérique. Bien sûr, on peut utiliser la lévofloxacine, mais on peut tout aussi bien utiliser l'ofloxacine à une dose double de celle de la lévofloxacine.

Présenter Tavanic® comme une "nouveau" dans le sens d'une activité antipneumococcique apparaît donc comme un leurre. C'est pourquoi notre analyse nous a conduit à conclure : « n'a aucun avantage prouvé sur l'ofloxacine » et « n'apporte rien de nouveau », ce qui signifie seulement qu'il n'apporte pas de progrès thérapeutique.

**La revue Prescrire**