



## VIAGRA

► **Le petit losange bleu interagit avec certains médicaments et excitants, prudence !**

# de nouvelles données confirment *l'interaction* avec les antiprotéases

**Dans notre numéro de septembre 1998 nous en avons déjà parlé. Entre-temps, des études d'interactions avec le ritonavir (Norvir®) et le saquinavir (Fortovase®) entreprises par Pfizer, le fabricant de Viagra®, ont confirmé ces craintes. En effet le Viagra®, les antiprotéases, les inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse (Sustiva®, Rescriptor® et Viramune®) ainsi que de nombreux antibiotiques et antifongiques sont métabolisés par le même système cellulaire dans le foie.**

## Pourquoi les interactions médicamenteuses avec Viagra® peuvent-elles être dangereuses ?

**V** Viagra® est métabolisé dans le foie par le système enzymatique nommé cytochrome P450 (isoforme 3A4 pour les puristes) des hépatocytes<sup>1</sup>. Si une molécule inhibitrice de ce cytochrome hépatique est présente dans le corps humain aux côtés de Viagra®, la dégradation de ce dernier se ralentit et sa concentration plasmatique peut s'accroître en conséquence. L'index thérapeutique (zone entre les concentrations minimale et maximale retenues pour obtenir l'effet thérapeutique voulu tout en limitant les effets secondaires) peut alors être largement dépassé.

Avant que les prouesses de Viagra® dans le domaine sexuel ne soient connues, cette molécule était étudiée comme traitement contre l'hypertension artérielle. Il s'est avéré que ça ne marchait pas très bien, mais tout de même, le Viagra® causait une légère hypotension (baisse de la tension artérielle). Et un effet secondaire inattendu rapporté par les participants à ces premiers essais de la molécule a donné lieu à l'indication que nous savons du Viagra®...

Norvir® est le plus puissant inhibiteur du cytochrome P450 connu à ce jour. Une caractéristique mise à profit souvent pour booster les concentrations plasmatiques d'autres antiprotéases telles que le saquinavir (Fortovase®, Invirase®) ou l'indinavir (Crixivan®). En cas de co-administration avec Viagra®, il augmente sa ▼

prescrit à une dose de 25 mg et il l'utilisa huit fois sans problèmes.

Lors de la neuvième fois le patient est sujet à d'importantes douleurs au niveau du torse. Arrivé à l'hôpital sa tension artérielle et son pouls sont normaux mais un électrocardiogramme met en évidence d'importantes lésions du muscle cardiaque. Vingt-quatre

## **"Il développe une importante hypotension et un début d'œdème pulmonaire. Malgré tous les efforts thérapeutiques, il subit un arrêt cardiaque et il en meurt"**

concentration sanguine à un tel niveau qu'il pourrait démultiplier son action hypotensive. Le risque d'une baisse extrêmement dangereuse de la tension artérielle est alors bien réel.

Comme pour tout nouveau traitement, les risques ne sont encore ni entièrement connus ni entièrement compris. Les docteurs Mark C.S. Hall et S. Ahmad du Royal Bolton Hospital (Angleterre) rapportent dans le Lancet du 12 juin le cas d'une issue fatale chez un homme séropositif sous traitement comprenant Norvir® et Fortovase® et qui avait pris du Viagra®. Agé de 47 ans et séropositif depuis 1995, il n'avait pas d'histoire de problèmes cardio-vasculaires. Le Viagra® lui fut

heures après l'admission à l'hôpital son état se détériore et il développe une importante hypotension et un début d'œdème pulmonaire. Malgré tous les efforts thérapeutiques il subit un arrêt cardiaque et il en meurt.

Ce patient présentait un risque cardiovasculaire accru par un tabagisme intense (30 cigarettes par jour) vieux de 30 ans. Est-ce que le Viagra® a été un cofacteur dans ce triste événement ? Pour l'instant on ne peut l'affirmer, mais les auteurs de l'article recommandent une grande prudence jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles sur l'utilisation clinique du Viagra® chez les patients séropositifs sous traitement antirétroviral.

## recrutement SU 5416

**Un essai qui recrute actuellement en France pour le traitement expérimental de la maladie de Kaposi**

La société de biotechnologie Sugen, filiale du groupe pharmaceutique Pharmacia & Upjohn, recrute actuellement 30 patients séropositifs souffrant d'un Kaposi réfractaire aux traitements actuels. Sugen est sur le point de conclure des accords avec plusieurs centres investigateurs en France et la société espère démarrer cet essai de phase II dans les semaines à venir. Le SU 5416 est une petite molécule qui inhibe l'angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) en interférant avec le cheminement des signaux de transduction à l'intérieur des cellules. A ce jour la molécule a déjà été administrée à 144 personnes à titre expérimental. Ainsi Sugen a pu établir une dose optimale et on a constaté que la tolérance du SU 5416 semble assez bonne. Actuellement le SU 5415 n'existe que sous forme injectable par voie intraveineuse.

Si vous êtes une personne séropositive sous traitement antirétroviral et que, malgré deux traitements contre la maladie de Kaposi vous continuez à souffrir de lésions de Kaposi, vous pouvez nous contacter au sujet de cet essai. Suivant votre lieu de domiciliation en France, nous pouvons vous aiguiller vers le centre investigateur le plus proche.

Si vous êtes médecin hospitalier et qu'éventuellement vous êtes intéressé à ce que votre hôpital devienne un centre investigateur pour cet essai, nous pouvons vous fournir les coordonnées des personnes à contacter. Pour tout renseignement veuillez contacter Frank Rodenbourg à Actions Traitements au 01 43676600 ou par email à Frank\_RR@compute.com

## internet 1

### La déclaration obligatoire et nominative du VIH décourage la prise de test

Des chercheurs de l'Université de Californie, San Francisco, ont fait une enquête sur l'attitude par rapport à la déclaration nominative de séropositivité parmi 130 personnes de sexe masculins de groupe sociologiques présentant un risque accru de contamination par le VIH. Toutes ces personnes avaient déjà fait précédemment un ou plusieurs tests d'anticorps du VIH. 67% de ces personnes, sélectionnées au hasard, ont affirmé qu'elles avaient l'intention de ne plus faire de test de dépistage si la déclaration nominative devenait obligatoire. Après que les chercheurs eurent expliqué les raisons de la déclaration nominative 20% ont changé d'avis. Cependant 44% des personnes déclarèrent leur refus de faire un test de dépistage tout en connaissant les raisons de la déclaration nominative.

Cette étude tombe à pic pour illustrer les dangers des projets gouvernementaux français de déclaration obligatoire du VIH et dont les décrets d'application font apparaître des précautions insuffisantes pour protéger la confidentialité et l'anonymat des personnes testées. Actuellement, ces décrets font l'objet de différents recours devant le Conseil d'État et les services publics concernés sont obligés de revoir leur copie.

La CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) a aussi demandé des précisions à ce sujet et il apparaît que le gouvernement ait agi dans la précipitation en omettant de consulter la CNIL en temps et en heure comme les prévoient les textes en vigueur sur les fichiers informatiques en France.

Juillet 1999, *American Journal of Public Health*, vol. 89, n°7, p. 1097, Woods, J. William ; Dilley, W. James, Lihatsch, Tania et al.

1 **hépatocytes** principale catégorie de cellules hépatiques (du foie), jouant un rôle crucial pour l'organisme par la synthèse et la dégradation de très nombreuses substances.

2 **aire sous la courbe** ou AUC exprime la quantité totale de médicament dans le sang sur une période de 24 heures

3 **concentration maximale** ou **Cmax** après absorption d'un médicament il passe dans le sang jusqu'à y atteindre

une concentration maximale (c'est le pic) qui va ensuite décroître, dans certains cas, les effets secondaires sont les plus nets au moment des pics.

## Les interactions avec Norvir®, Fortovase® et les poppers

### ► Avec Norvir®

L'étude de la co-administration de Viagra® (dose unique de 100mg) avec le Norvir® (500mg deux fois par jour) a montré :

- une augmentation de 11 fois de l'aire sous la courbe<sup>2</sup> de Viagra®,
- une augmentation de 4 fois (environ 400%) de la concentration plasmatique maximale<sup>3</sup> de Viagra®,
- une prolongation sensible de la durée de vie de Viagra® dans le sang,
- une modification marginale et sans conséquence de la pharmacocinétique du Norvir® sous l'action de Viagra®.

L'Emea (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), c'est-à-dire l'agence européenne du médicament, met en garde sur la co-administration de Viagra® et de Norvir®. Elle recommande, en cas de première prise avec Norvir®, de ne pas dépasser 25 mg de Viagra® (au lieu des 50 ou 100 mg normalement requis) et d'espacer les prises d'au moins 48h. Sur décision de la même EMEA, ces directives seront prochainement incluses dans la notice d'utilisation du Viagra®.

### ► Avec Fortovase®

L'étude d'interaction avec Fortovase® a aussi conclu à l'augmentation de la concentration plasmatique de Viagra® même si ce n'est pas dans les mêmes proportions qu'avec Norvir® :

- augmentation de 2 fois de l'aire sous la courbe de Viagra®
- augmentation de 40% de la concentration plasmatique maximale de Viagra®.

Comme pour Norvir®, Viagra® n'affecte que marginalement la pharmacocinétique de Fortovase®. Les mêmes précautions d'usage que pour Norvir® sont recommandées en cas d'utilisation de Viagra® lorsqu'on prend Fortovase®.

### ► Avec les poppers

Un autre danger guette du côté des nitrates et de leurs dérivés. Il en existe des formes volatiles, connues populairement et notamment dans les milieux homosexuels sous le nom de pop-▼

**“Si malgré tout, on veut passer à l'acte, il faut être prudent et n'utiliser qu'une dose minimale pour une première prise, c'est-à-dire 25 mg**

pers. Elles sont inhalées pour obtenir une certaine excitation mais elles font aussi baisser la tension. Prises en même temps que le Viagra® elles contribuent à un mélange de molécules qui, en renforçant mutuellement leur effet hypotenseur, peut causer une grave baisse de la tension artérielle. Plusieurs cas mortels ont déjà été répertoriés. Le sniff de poppers associé à la prise de Viagra® est donc particulièrement dangereux et à proscrire.

## Et les autres antiprotéases ? Et les non nucléosides ?

Pour l'instant on ne sait pas. Pfizer n'a pas rendu publiques d'autres données d'interactions. On peut cependant estimer que toute molécule qui inhibe le cytochrome P450 peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de Viagra® :

### Viracept® (nelfinavir) et Rescriptor® (délavirdine)

Cette antiprotéase et ce non nucléosidique sont des inhibiteurs du cytochrome P450, même s'ils l'inhibent moins fortement que Norvir®. Il est donc probable qu'ils puissent aussi causer des problèmes avec Viagra®.

### Agenerase (amprenavir) et Crixivan (indinavir)

Ces antiprotéases sont des inhibiteurs du P450 moins puissants que

les médicaments précédents. Le risque d'interaction fâcheuse est plus faible, mais là encore, en l'absence de données, on ne sait pas à quoi s'en tenir.

— Des antibiotiques comme la clarithromycine (Zeclar ou Naxy), l'érythromycine (Abboticine, Erythrocin, et autres appellations commerciales), l'azithromycine (Zithromax) ou des antifongiques comme le kétoconazole (Nizoral) ou l'itraconazole (Sporanox) inhibent le P450 et peuvent donc po-

tentiellement interagir avec Viagra® à la façon de Norvir® et de Fortovase®.

En cas de prise de ce type de molécule, il est prudent de ne pas recourir au Viagra® en l'absence de recommandations de dosage précis. Il n'y a malheureusement pas de données issues d'études d'interactions, on ne peut donc pas préjuger de la façon dont elles affectent la concentration plasmatique de Viagra®.

Si, malgré tout, on veut passer à l'acte, il faut être très très prudent et n'utiliser qu'une dose minimale pour une première prise, c'est à dire 25 mg. Si on n'a pas obtenu l'effet thérapeutique (hmm!), qu'on n'a pas ressenti le moindre malaise (maux de tête, tournis, etc) on pourra peut-être augmenter la dose de façon très prudente: pas plus de 25 mg en plus à la fois. Il est de toute façon absolument nécessaire d'en parler à son médecin et d'exiger un check-up cardio-vasculaire pour être sûr qu'il n'y a pas d'autres facteurs de risques d'hypotension.

### Sustiva® (efavirenz) et Viramune® (névirapine)

Ces non nucléosidiques ne sont pas inhibiteurs mais au contraire activateurs du P450. Ils risquent donc, pris avec Viagra®, d'en accélérer la dégradation et par conséquent de lui



## MEDICAMENTS

► **Après un an d'atermolements, le Norvir® liquide cède enfin la place à de nouvelles gélules**

# vivent les capsules molles !

**Le lundi 26 juillet 1999, a démarré en France la délivrance de la nouvelle forme de Norvir® qui permet de se débarrasser du sirop si décrié par la plupart de ses utilisateurs. Le nouveau Norvir® ne sera provisoirement délivré qu'à l'hôpital en raison de son statut d'ATU de cohorte. En attendant que toutes les structures hospitalières en soient pourvues, la forme buvable continuera à être proposée en ville comme à l'hôpital.**

### Bref historique

#### ► Un problème de fabrication

Voici un an déjà, durant l'été 1998, des problèmes d'instabilité des gélules de Norvir® (ritonavir) conduisaient Abbott à stopper d'urgence sa production sous cette forme. Un sirop brun orangé au goût très fort et alcoolisé le remplaçait jusqu'à nouvel ordre. Très vite, il se forgea une réputation de produit au "goût déguelasse" et le bouche à oreille fut certainement responsable de bien des nausées et vomissements plus psychosomatiques qu'autre chose. Toujours était-il que le mal était fait : la grande majorité des patients déclaraient mal le supporter et quelques uns changèrent d'inhibiteur de protéase. De nombreuses petites astuces permettaient d'en atténuer les effets : absorption d'eau glacée, mastication de réglisse en ruban ou suçotage de cachous, café, etc... Ceux qui prenaient les plus grosses quantités, 400, 500 ou 600 mg par prise étaient évidemment les plus pénalisés. Ceux qui prenaient de petites doses, 100 ou 200 mg par prise, avaient moins de liquide à mettre dans la bouche. Du point de vue de l'efficacité antirétrovirale, sirop et gélules étaient heureusement parfaitement équivalents.

#### ► Une bien trop longue attente

Tout de suite se posèrent de nombreuses questions. Parmi les principales : quelle était le programme de développement d'Abbott pour une nouvelle forme solide, et dans combien de temps serait elle prête, en d'autres termes, pendant combien de temps les patients devraient supporter le sirop ?

On apprit assez vite que la nouvelle forme solide serait une capsule molle. Ce type de conditionnement est bien connu de ceux qui prennent de la vitamine E, des acides gras ou du Maxepa®. Ils s'agit de capsules souples qui contiennent le médicament sous une forme plus ou moins huileuse. Par contre, on alla de déconvenue en déconvenue en ce qui concernait la disponibilité de ces fameuses capsules. Les délais annoncés par le laboratoire étaient invariablement repoussés, ce qui bien sûr générait un grand mécontentement chez les patients.

### Conditions de délivrance de Norvir® 100 mg capsules molles

Ca y est enfin, le Norvir® nouveau est arrivé ! On le connaît sous le nom de "Norvir® 100 mg capsule molle" mais on ne l'obtient pas aussi facilement que le "Norvir® solution buvable" actuel. La raison en est que le nouveau Norvir® n'a pas encore d'AMM<sup>1</sup> mais

faire perdre son efficacité. On ne dispose d'aucune étude.

### Tout n'est pas noir, il y a aussi de bonnes nouvelles

Depuis un moment nous avons des témoignages à Actions Traitements d'hommes séropositifs qui souffraient de problèmes de "bandaison" alors que le désir sexuel était toujours vivace ou qu'il était revenu suite à un traitement antiviral efficace. Plusieurs d'entre eux ont eu recours au Viagra® avec des résultats plus que satisfaisants.

Et, cerise sur le gâteau, ceux qui sont sous Norvir®, peuvent réduire la dose de Viagra® pour le même résultat. Comme le Viagra® n'est pas remboursé par la sécurité sociale, ceci fait faire des économies substantielles.

Frank Rodenbourg

# job offer

### Actions Traitements

**recrute :** Vous êtes concerné par le VIH ou les hépatites. Vous souhaitez vous réinsérer dans le monde du travail, et vous engager au service de l'information sur les traitements. **Actions Traitements** recrute en Contrat Emploi-Jeunes (169 heures / mois) ou en Contrat Emploi Solidarité (mi-temps 20 h/semaine, rémunération SMIC) pour des postes de secrétaires. Qualités requises : bonne orthographe, bonne expression orale, connaissance des logiciels Word et Excel, esprit d'équipe, et facile à vivre. Fonctions : tenue du standard, frappe courrier, photocopies, et mille petites choses... Envoyez votre CV et lettre en indiquant la référence A68 à : **Actions Traitements**, 190 bd de Charonne 75020 Paris

### Si vous voulez aider

**Actions Traitements** Vous travaillez dans le groupe Vivendi, et vous y connaissez des responsables capables de nous mettre en contact avec la Fondation Vivendi. Prenez contact avec Actions Traitements pour nous aider à lui présenter notre travail et nos projets. Appelez **Xavier Rey-Coquais** au 01 43 67 66 00.

# avis

### Traductions.

Nous vous rappelons que certains articles ou certaines brèves sont issus de traductions de documents étrangers. **Ils sont à replacer dans le contexte médical et socio-économique** qui leur est propre.

### Dénominations de spécialités médicamenteuses.

Les médicaments ont toujours deux noms : la DCI (Dénomination Commune Internationale) qui est le nom du principe actif, et le nom commercial de spécialité. Exemple : *Crixivan®*, nom commercial, et *indinavir*, sa DCI. Les analogues nucléosidiques ont un troisième nom résumant leur formule chimique comme *Videx®* (nom commercial), *didanosine* (sa DCI) et *ddi* (le code chimique.)