

# PV INFO

N° 9- Juin 2001

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo)

**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMAVOIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspetMK,  
ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers). Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: \_\_@\_\_ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou au paragraphe concerné.

*Dans le cadre de "PV-INFO", nous débutons avec le numéro de juin une chronique régulière intitulée "OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE". Nous souhaitons y analyser certaines nouvelles spécialités pharmaceutiques ainsi que des essais cliniques, en donnant notre opinion. Cela sera peut-être l'occasion d'ouvrir un forum sur les fondements pharmacologiques du bon usage des médicaments.*

*Nous serons heureux de recevoir vos questions par [Marie-Kathrin.Daspert@chru-strasbourg.fr](mailto:Marie-Kathrin.Daspert@chru-strasbourg.fr) et essaierons d'y répondre.*

## OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### De l'information médicale à la promotion pharmaceutique : l'exemple des COXIBs

#### 1. LE CONCEPT

Le mécanisme d'action des AINS est connu depuis une trentaine d'année : l'inhibition de la cyclo-oxygénase (ou COX) empêche la synthèse des prostaglandines. Ce mécanisme semblait lier inexorablement l'efficacité thérapeutique (l'action antalgique et anti-inflammatoire) aux effets indésirables (ulcères digestifs ou insuffisance rénale par exemple).

Au début des années 90, la découverte de deux isoformes de la COX fut une promesse de progrès :

- la COX 1, constamment (et donc constitutionnelle) présente dans la muqueuse digestive (où elle permet la synthèse de prostaglandine participant à sa protection), le rein, les plaquettes, le cerveau ;
- la COX 2 est dite inductible car sa synthèse ne se produit dans les macrophages ou les synoviocytes qu'après stimulation par des cytokines ou des polysaccharides pour participer aux mécanismes de l'inflammation et de la douleur.

Il devenait pensable, en disposant d'un inhibiteur spécifique de la COX 2 (maintenant dénommé COXIB) d'obtenir les effets bénéfiques d'un AINS sans risque digestif.

#### 2. LA REALITE

Mais le schéma :

*COX 1 constitutionnelle = régulations bénéfiques,*  
et *COX 2 inductible = douleur et inflammation,* est simpliste :

i) la COX 2 est constitutive dans le rein (et la prostate et le cerveau) : son inhibition est susceptible de provoquer une insuffisance rénale dans les conditions (déshydratation, inhibition médicamenteuse du système rénine angiotensine) où une synthèse endorénale de prostaglandine est nécessaire pour maintenir la filtration glomérulaire.

ii) la COX 2 est la principale source de prostacycline PGI<sub>2</sub>, vasodilatatrice et antiagrégante ; la COX 1 est la principale source de thromboxane TXA<sub>2</sub>, vasoconstrictive et pro-agrégante. Une inhibition sélective de la COX 2 pourrait donc majorer un risque de pathologie vasculaire athéromateuse.

iii) Dans les conditions basales, la COX 2 n'intervient pas pour protéger la muqueuse gastrique. Mais cela a été démontré chez l'animal, elle est rapidement induite au niveau des lésions ulcéreuses gastriques expérimentales et son inhibition les aggrave.

Ces notions furent parfaitement prises en charge lors des essais cliniques comparant la tolérance digestive d'AINS non sélectifs et de COXIB. Prenons l'exemple de l'étude de BOMBARDIER C. et al. (*N. Engl. J. Med.* 2000, 343 : 1520-8) : elle démontre de façon indiscutable la meilleure tolérance gastro-intestinale d'un traitement par le **rofecoxib** (VIOXX®) par rapport au **naproxène** chez des patients de plus de 50 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Mais les critères d'exclusion étaient sévères : toute pathologie instable, clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min, présence de sang dans les selles, antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les deux ans, infarctus du myocarde dans l'année, présence d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons ou par un anti-H1. Même dans ces conditions, s'il y a eu clairement moins d'ulcères digestifs sous COXIB, il n'y a pas eu de différence significative dans la fréquence des effets indésirables rénaux (1,2% sous VIOXX® ; 0,9% sous **naproxène**).

Le journal Le Figaro du 23 janvier 2001 (page 21) résumait l'information en titrant : "*Deux nouveaux anti-inflammatoires sur le marché. Les antcox 2 ont moins d'effets néfastes sur l'estomac mais protègent moins bien le cœur*".

### 3. LES MEDICAMENTS

L'information apportée par les résumés des caractéristiques des produits (ou RCP, reproduits dans les monographies du Vidal) CELEBREX® ou VIOXX® (dans le dernier cahier complémentaire) comporte l'ensemble de ces données. Elle ajoute des particularités importantes pour le CELEBREX® : présence d'un radical sulfonamide impliquant une contre-indication en cas d'allergie aux sulfamides ; inhibition du cytochrome P450 CYP 2C9 susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses, en particulier avec la COUMADINE® et probablement l'ensemble des AVK.

Ainsi, en l'absence de pathologie gastro-intestinale évolutive, les COXIBs apportent une meilleure sécurité d'emploi sur le plan digestif que les AINS non sélectifs de la COX 2. En dehors de cet avantage, notable, leur sécurité d'emploi demande les mêmes précautions, en particulier chez une personne âgée ou présentant un ulcère gastro-duodéal évolutif, un saignement gastro-intestinal, des antécédents d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Cette information n'a pas été diffusée sous cette forme, du moins aux USA. La FDA vient d'adresser à la firme présentant le CELEBREX® un courrier (intitulé "Warning Letter", lisible sur le site web de la FDA sous la référence NDA 20-998 MACMIS ID n° 9684 et daté du 2 février 2001 <http://www.fda.gov/cder/warn/2001/DD9684.pdf>) lui interdisant de continuer à diffuser des informations minimisant les risques liés à l'association avec la COUMADINE®, ou les risques allergiques que comportent la présence d'un radical sulfonamide et lui demander d'envoyer une lettre aux prescripteurs rétablissant la réalité.

### CONCLUSION

Même s'ils sont longs, imprimés trop petits, rédigés de façon parfois agaçante, les textes officiels d'information sur les médicaments (par exemple la monographie du Vidal) méritent d'être lus, en particulier avant le passage d'un délégué médical.

---

## INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

- sur le site internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence: **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMA**) : [http://www.eudra.org/en\\_home.htm](http://www.eudra.org/en_home.htm).

### Abréviations - Glossaire :

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique)

**PS** : Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à MK Daspét (messagerie interne : [DASPET, Marie-Kathrin](mailto:DASPET,Marie-Kathrin)) ou e-mail : [Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr](mailto:Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr).

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.