

Les troubles de l'érection

Principales caractéristiques des inhibiteurs de la phosphodiesterase V

Talitha Orlandi, Dr Delphine Carli, PD Dr Jérôme Berger

La dysfonction érectile est une affection courante et sa prévalence augmente avec l'âge. On estime qu'environ 300 000 hommes en sont atteints en Suisse. Parmi les différents traitements disponibles (médicamenteux, mécaniques ou chirurgicaux), le recours aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) est souvent recommandé en première intention en raison de leur efficacité, tolérance, facilité d'utilisation et profil d'effets indésirables favorables.

Les mesures non-médicamenteuses devraient également être encouragées (p.ex. perte de poids, arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool et augmentation de l'exercice) lorsque cela est possible. L'objectif global du traitement est de maintenir une érection suffisante pour l'accomplissement d'un rapport sexuel satisfaisant.

Le sildénafil (Viagra® et génériques) a été le premier introduit sur le marché (1998). C'est la molécule avec laquelle on dispose du plus de recul. Depuis, trois autres IPDE5 ont été développés: tadalafil (Cialis® et génériques), vardénafil (Levitra® et génériques) et avanafil (Spedra®).

Pharmacocinétique

Les quatre IPDE5 ont un mécanisme d'action similaire et sont considérés comme étant d'efficacité équivalente. Ils se différencient dans leurs profils pharmacocinétiques: délai et durée d'action, qui peuvent être des critères importants dans le choix de la molécule. A noter que tous ont leur délai d'action qui peut être rallongé en cas de prise avec des aliments, à l'exception du Levitra® (vardénafil) sous

forme de comprimé orodispersible et du tadalafil (tableau 1).

Le tadalafil a la plus longue durée d'action (jusqu'à 36 heures). Il présente l'avantage de pouvoir être administré en continu (et non à la demande), ce qui convient aux patients qui ont une activité sexuelle spontanée ou fréquente. Toutefois, les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en considération dans un tel usage.

Posologies

Tous les IPDE5 doivent être pris au maximum une fois par jour à une posologie initiale à adapter en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques, mais aussi de l'âge et des fonctions hépatiques et rénales (tableau 2).

Contre-indications

Les IPDE5 sont notamment contre-indiqués en cas de co-administration avec des dérivés nitrés (y compris les « poppers » illégaux). En cas d'administration d'un dérivé nitré, un intervalle doit être respecté pour débiter le traitement de-

puis le dernier moment de prise d'un IPDE5: 12h pour avanafil, 24h pour sildénafil et vardénafil et 48h pour tadalafil.

Effets-indésirables et sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour cette classe comprennent céphalées, bouffées vasomotrices, congestion nasale et dyspepsie. Des étourdissements sont signalés comme un effet indésirable courant du sildénafil et du vardénafil, tandis que myalgies et douleurs dorsales sont plus fréquemment signalées avec le tadalafil et l'avanafil. Parmi les effets indésirables rares mais graves des IPDE5, on note des événements cardiovasculaires (p.ex. infarctus), un priapisme, une perte de l'audition et des troubles de la vision (p.ex. photophobie, vision floue, douleurs oculaires, une perte de vision et spécifiquement pour le sildénafil une vision bleue). Une consultation médicale devrait être recommandée en cas de manifestations évoquant ces effets ; notamment lors de douleur thoracique ou de palpitations au cours de l'activité sexuelle ou d'érection durant plus de quatre heures.

Tableau 1. Caractéristiques pharmacocinétiques des IPDE5.

IPDE5	Délai d'action (min.)	Durée d'action (h)	Demi-vie (h)	Moment de prise avant le rapport
Sildénafil	10-70	Jusqu'à 4-5	3-5	Env. 1 h
Vardénafil	Comprimé: 60 Orodispersible*: 20	jusqu'à env. 1	4-6	Env. 25-60 min
Avanafil	15-40	Jusqu'à 6	Env. 5	Env. 30 min
Tadalafil	30-120	jusqu'à 36	15-35	A la demande: 30 min. à 36h Prise quotidienne: A horaire régulier

* Une forme orodispersible peut être conseillée aux patients qui souhaitent rester discrets lors de la prise. Toutefois, un seul dosage est disponible (10 mg): cette forme n'est pas bio-équivalente et donc non-interchangeable directement avec la forme comprimé. Elle ne doit pas être prise avec des liquides.

Tableau 2. Posologies des IPDE5.

IPDE5	Posologie initiale	Dose max/24 heures	Posologie adaptée		
			Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale	Patients âgés*
Sildénafil	50 mg	100 mg	<u>Légère à modérée:</u> Initiale 25 mg <u>Sévère:</u> Pas de donnée: pas recommandé	<u>Légère à modérée:</u> Aucun ajustement <u>Sévère:</u> Initiale 25 mg	Initiale 25 mg
Vardénafil	10 mg	20 mg (comprimé) 10 mg (orodispersible)	<u>Légère:</u> Initiale 5 mg <u>Modérée:</u> Initiale 5 mg, max. 10 mg <u>Sévère:</u> Contre-indiqué	<u>Légère à modérée:</u> Aucun ajustement <u>Sévère:</u> Initiale 5 mg, max. 10 mg	Aucun ajustement, prudence avec des posologies de 20 mg
Avanafil	100 mg	200 mg	<u>Légère à modérée:</u> Initiale 50 mg <u>Sévère:</u> Contre-indiqué	<u>Légère à modérée:</u> Aucun ajustement <u>Sévère:</u> Contre-indiqué	Aucun ajustement
Tadalafil	A la demande: 10 mg Prise quotidienne: 2,5 mg	A la demande: 20 mg Prise quotidienne: 5 mg	A la demande: <u>Légère à modérée:</u> Max. 10 mg <u>Sévère:</u> Contre-indiqué Prise quotidienne: Pas de donnée: pas recommandé	A la demande: <u>Légère:</u> Aucun ajustement, prudence avec des posologies de 20 mg <u>Modérée à sévère:</u> Max. 10 mg Prise quotidienne: <u>Légère à modérée:</u> Aucun ajustement <u>Sévère:</u> Contre-indiqué	A la demande: Aucun ajustement, prudence avec des posologies de 20 mg

* On ne dispose que de peu de données sous vardénafil et tadalafil chez les patients de plus de 75 ans et sous avanafil chez les patients de plus de 70 ans.

Tableau 3. Recommandations en cas de co-administration des IPDE5 avec des inhibiteurs du CYP3A4.

IPDE5	Inhibiteur puissant du CYP3A4 p.ex. itraconazole ou ritonavir	Inhibiteur modéré du CYP3A4 p.ex. diltiazem ou jus de pampleousse
Sildénafil	<ul style="list-style-type: none"> Dose initiale: 25 mg Ritonavir: pas recommandé mais si nécessaire: max. 25 mg en 48h. 	Dose initiale: 25 mg
Vardenafil	<ul style="list-style-type: none"> Eviter l'utilisation concomitante, y compris avec de fortes doses de clarithromycine (500 mg 2 fois par jour) Contre-indiqué chez les patients >75 ans ou avec les inhibiteurs de la protéase du VIH et le cobicistat 	<ul style="list-style-type: none"> Dose maximale 5 mg y compris avec de faibles doses de clarithromycine (250 mg 2 fois par jour)
Tadalafil	<ul style="list-style-type: none"> Prise quotidienne: dose maximale 2.5 mg A la demande: dose maximale 10 mg 	
Spedra® (Avanafil)	Contre-indiqué	<ul style="list-style-type: none"> Dose initiale 50 mg et dose maximale 100 mg Laisser un intervalle d'au moins 48h

Interactions médicamenteuses importantes avec d'autres médicaments

Les IPDE5 sont tous principalement métabolisés par le CYP3A4 et présentent donc un large spectre d'interactions mé-

dicamenteuses (tableau 3). Le sildénafil, le vardénafil et l'avanafil sont métabolisés dans une moindre mesure par le CYP2C9 et le vardénafil également par le CYP3A5. Ce dernier est de plus le seul IPDE5 qui présente un risque modéré d'allongement de l'intervalle QT.

Adresse de correspondance

Dr. Jérôme Berger, Pharmacien chef adjoint
Unisanté, Département des Policliniques
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
Courriel: Jerome.Berger@unisante.ch

Références sur demande