

# La Lettre d'ICAR

## Comité Scientifique

Yvon Berland, Marseille  
Gilbert Deray, Paris  
Maurice Lavielle, Lyon

## Coordinateur National

Vincent Launay-Vacher, Paris

## Coordinateurs Régionaux

Philippe Brunet, Marseille  
Jean-Pierre Fauvel, Lyon  
Svetlana Karie, Paris

## Traitement médicamenteux de la dysfonction érectile chez le patient insuffisant rénal

La dysfonction érectile est une pathologie plus fréquemment rencontrée chez les patients insuffisants rénaux que dans la population générale. Les manifestations les plus fréquentes sont la diminution de la libido, la dysfonction érectile proprement dite, et la diminution de la fertilité. Ces symptômes ont pour l'essentiel une origine organique secondaire à l'urémie ainsi qu'aux comorbidités présentes chez ces patients. Toutefois, des facteurs psychologiques liés à la maladie chronique participent également dans la genèse et/ou la persistance de cette pathologie. Dans une étude japonaise récente, une analyse multivariée a montré que l'insuffisance rénale chronique était un facteur de risque indépendant d'apparition de dysfonction érectile [1]. Dans une autre étude, brésilienne, la prévalence de cette pathologie était de 86,4 % chez 118 patients hémodialysés chroniques [2]. À ce jour, les médicaments les plus employés pour le traitement de la dysfonction érectile sont le sildénafil (Viagra®), le tadalafil (Cialis®) et le vardénafil (Lévitra®), trois inhibiteurs de la 5-phosphodiésterase (PDE-5).

### SILDÉNAFIL

Le sildénafil fut le premier inhibiteur de la PDE-5 commercialisé. Il est métabolisé par le foie pour former un métabolite actif. L'excrétion s'effectue majoritairement dans les fèces (80 %) et pour 13 % dans les urines, sous forme de métabolites. La dose usuelle de sildénafil chez le patient ayant une fonction rénale normale (FRN) est de 25 à 100 mg, 60 minutes avant toute activité sexuelle. Chez des patients présentant une insuffisance rénale (IR) légère à modérée, la pharmacocinétique du sildénafil était similaire à celle du patient à FRN. Toutefois, des modifications pharmacocinétiques significatives ont été observées chez les patients dont la clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) < 30 ml/min : doublement de l'aire sous la courbe (AUC) et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de la molécule mère et de son métabolite actif [3]. Par conséquent chez ces patients, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 25 mg. Chez les patients hémodialysés (HD), la pharmacocinétique du sildénafil administré à la dose de 50 mg 2 h avant la séance d'hémodialyse ou 2 h après la fin de la séance n'était pas différente de celle des patients à FRN [4]. De plus, plusieurs études rapportent que le sildénafil est un traitement efficace et bien toléré chez le patient HD chronique, à des doses variant de 25 à 100 mg [5,6]. Par conséquent chez ces patients, la dose peut être augmentée progressivement si nécessaire jusqu'à 100 mg, en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques.

### TADALAFIL

Le tadalafil est un nouvel inhibiteur de la PDE-5 dont la demi-vie est plus longue que celle du sildénafil. Il est métabolisé par le foie et excrété sous forme de métabolites inactifs dans les fèces (61 %) et dans les urines (36 %) [7]. La dose usuelle chez le patient ayant une FRN est de 10 à 20 mg, 30 minutes à 12 heures avant toute activité sexuelle. La dose de 10 mg est la dose maximale étudiée chez le patient IR. Chez les patients dont la  $Cl_{Cr}$  > 30 ml/min, l'AUC du tadalafil était augmentée par rapport à celle du patient à FRN. En revanche, celle-ci était normale chez les patients HD. Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du tadalafil chez les patients présentant une IR sévère ( $Cl_{Cr}$  < 30 ml/min). Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 mg chez les patients dont la  $Cl_{Cr}$  > 30 ml/min et chez les patients HD. En revanche, aucune recommandation ne peut être formulée pour les patients dont la  $Cl_{Cr}$  est comprise entre 15 et 30 ml/min. En effet, des modifications pharmacocinétiques peuvent se manifester pour ce stade d'IR alors qu'elles sont absentes ou plus discrètes pour les autres stades, comme cela a été rapporté pour certaines statines, notamment [8]. Dans ces cas, il a été montré que le métabolisme hépatique était altéré chez les patients présentant une IR sévère du fait d'interactions entre le médicament et des toxines urémiques sur le captage hépatique actif par un transporteur.

### VARDÉNAFIL

Le vardénafil est un nouvel inhibiteur de la PDE-5. Il est principalement métabolisé par le foie pour former un métabolite actif et l'excrétion s'effectue principalement sous cette forme, dans les fèces [9]. La dose usuelle chez le patient ayant une FRN varie de 5 à 20 mg, 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. Aucune modification de la pharmacocinétique du vardénafil chez les patients IR dont la  $Cl_{Cr}$  > 30 ml/min n'a été rapportée. Toutefois, l'AUC du médicament était augmentée chez les patients dont la  $Cl_{Cr}$  < 30 ml/min et il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du vardénafil chez le patient HD. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du vardénafil chez les patients présentant une IR légère à modérée. Chez les patients présentant une IR sévère, le vardénafil sera initialement administré à la posologie minimale usuelle, soit 5 mg. Cette dose pourra si besoin être progressivement augmentée par la suite en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques. En l'absence de données, il est impossible de formuler des recommandations pour le patient HD chronique.

Le 29 août 2004

$Cl_{Cr}$ (ml/min)	Sildénafil		Tadalafil	Vardénafil	
	Dose initiale	Doses suivantes		Dose initiale	Doses suivantes
60-30	50 mg	25 à 100 mg	10 mg	10 mg	5 à 20 mg
30-15	25 mg	25 à 100 mg	ND	5 mg	5 à 20 mg
< 15 et HD	25 mg	25 à 100 mg	10 mg	ND	

### Références :

1. Naya Y, Mizutani Y, Ochiai A *et al.* Preliminary report of association of chronic diseases and erectile dysfunction in middle-aged men in Japan. *Urology* 2003; 62: 532-536.
2. Neto AF, de Freitas Rodrigues MA, Saraiva Fittipaldi JA, Moreira ED Jr. The epidemiology of erectile dysfunction and its correlates in men with chronic renal failure on hemodialysis in Londrina, southern Brazil. *Int J Impot Res* 2002; 14 Suppl 2: S19-S26.
3. Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W *et al.* The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 Suppl 1: 21S-30S.
4. Siegel R, Grossman E. Timing of sildenafil therapy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1719-1730.
5. Chen J, Majeesh NJ, Greenstein A *et al.* Clinical efficacy of sildenafil in patients on chronic dialysis. *J Urol* 2001; 165(3): 819-821.
6. Seibel I, Poli De Figueiredo CE, Teloken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11): s 2770-2775.
7. Meuleman EJ. Review of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(11): 2049-56.
8. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interaction in transplant-recipient patients. *Int J Cardiol* 2004, in press.
9. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003; 63(23): 2673-703.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail [icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr)

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.