

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le vardénafil (Levitra®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le vardénafil (Levitra®), récemment commercialisé conjointement par les firmes Bayer et Glaxo-SmithKline, est un nouveau médicament inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) dans les corps caverneux du pénis. L'inhibition de la PDE5 bloque l'hydrolyse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et augmente le flux sanguin artériel dans les corps caverneux, facilitant l'érection. Dans les différents essais cliniques contrôlés, le vardénafil double, au moins, le taux d'érection satisfaisante par comparaison au placebo, quels que soient le paramètre d'évaluation considéré et le sous-groupe de patients étudié. Le vardénafil est donc indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile. Il est présenté sous forme de comprimés à 5, 10 et 20 mg et la dose usuelle recommandée est de 10 mg, à avaler 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle. L'activité inhibitrice de la PDE5 *in vitro* du vardénafil est plus puissante que celle du sildénafil ou du tadalafil alors que sa cinétique d'activité *in vivo* est un peu plus rapide que celle des deux autres produits. En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose du vardénafil peut être réduite à 5 mg (surtout chez les sujets âgés) ou augmentée à 20 mg (surtout en présence de pathologies organiques aggravant la dysfonction érectile). Les contre-indications habituelles (co-administration de médicaments donneurs de monoxyde d'azote) et les effets indésirables (céphalées et rougeurs de la face attribuées à la vasodilatation) du vardénafil sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la PDE5.

INTRODUCTION

La dysfonction érectile est définie par l'incapacité d'obtenir et de maintenir une érection du pénis suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante. Certaines études ont rapporté que 30 à 60 % des hommes âgés de 40 à 70 ans sont confrontés à des problèmes de dysfonction érectile et, dans bon nombre de cas, cette problématique retentit significativement sur la qualité de vie (1). Cette forte prévalence a été vérifiée récemment dans une étude de population menée en Belgique qui a montré une prévalence particulièrement élevée, atteignant 60 % (2). Tout indique qu'il s'agit encore là d'une problématique largement sous-diagnostiquée et sous-traitée, même si des progrès évidents ont été réalisés dans ce domaine depuis quelques années, ce qui a justifié la publication d'excellentes revues dans les plus grands journaux médicaux (3, 4).

L'avancée la plus spectaculaire dans le traitement de la dysfonction érectile est venue de la

VARDENAFIL (LEVITRA®)

SUMMARY : Vardenafil (Levitra®), recently launched in Belgium by Bayer and Glaxo-SmithKline, is a new drug that potentially and selectively inhibits phosphodiesterase type 5 (PDE5) in the cavernosum tissue of the penis. Inhibition of PDE5 blocks the hydrolysis of cyclic guanosine monophosphate (GMPc) and results in increased arterial blood flow leading to enlargement of the corpus cavernosum and resulting in erection. In controlled clinical trials, vardenafil at least doubled the rate of successful erections as compared to placebo, whatever the evaluation parameter considered and the subgroup of patients studied. Vardenafil is thus indicated in the treatment of patients with erectile dysfunction. It is presented as 5, 10 and 20 mg tablets and the usual dose is 10 mg to be ingested 25 to 60 minutes before sexual activity. Vardenafil has a more potent inhibitory activity of PDE5 *in vitro* than sildenafil or tadalafil while its pharmacokinetics *in vivo* is somewhat more rapid than that of the two other compounds. The dosage of vardenafil may be reduced to 5 mg (especially in older individuals) to improve tolerance or be increased up to 20 mg (especially in the presence of organic diseases aggravating erectile dysfunction) to improve efficacy. Contra-indications (co-administration with drugs increasing nitric oxide) and side-effects (headache and flushing due to vasodilatation) of vardenafil are similar to those of other PDE5 inhibitors.

KEYWORDS : *Erectile dysfunction – Pharmacokinetics - Phosphodiesterase inhibitor – Vardenafil - Vasodilatation*

commercialisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5) (5, 6). Le premier représentant, le sildénafil (Viagra®), a connu un succès médiatique retentissant et a véritablement révolutionné l'approche médicale de la dysfonction érectile (7). L'érection du pénis résulte d'un processus hémodynamique sous contrôle du système nerveux central. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré et il active l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux (fig. 1). Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est modulée, d'une part, par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et, d'autre part, par le taux de dégradation via la phosphodiesterase (PDE) hydrolysant le GMPc. Il existe de nombreuses isoformes de la PDE et c'est l'isoforme de type 5 (PDE5) qui est spécifique et largement prédominante dans les corps caverneux. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par des inhibiteurs spécifiques (sildénafil, tadalafil, vardénafil) entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Par cette action, cette classe de médi-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Service de Médecine interne générale et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

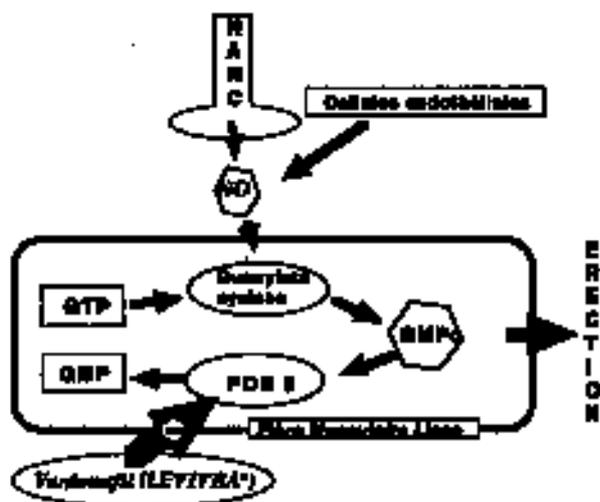


Fig. 1. Illustration du mode d'action du vardénafil et des autres inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 dans les corps caverneux facilitant l'érection pénienne (adapté de la référence 7).

caments potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène *in situ* et favorise l'obtention et le maintien d'une vasodilatation des corps caverneux et, donc, de l'érection pénienne. C'est la raison pour laquelle une stimulation sexuelle est nécessaire pour que les inhibiteurs de la PDE5 produisent des effets pharmacologiques bénéfiques, contrairement aux vasodilatateurs directs administrés par injection locale (papavérine, prostaglandine PGE₁) (5, 6).

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) (8, 9). Des études *in vitro* ont montré que des trois inhibiteurs sélectifs de la PDE5 disponibles (sildénafil, tadalafil, vardénafil), c'est le vardénafil qui s'avère avoir la plus grande puissance d'inhibition de l'enzyme (tableau I). D'un point de vue pharmacocinétique, le vardénafil est rapidement absorbé après prise orale (9). Dans 90 % des cas, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. En moyenne, le délai (T_{max}) pour obtenir le C_{max} est de 0,7 heures pour le vardénafil, par comparaison à 1,0 heures pour le sildénafil et 2,0 heures pour le tadalafil (tableau I). L'augmentation du C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du vardénafil est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de posologie recommandé entre 5 et 20 mg. Lorsque le médicament est pris avec un repas très riche en graisse (57 % des apports énergétiques), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement du T_{max} de 1 heure environ et une réduction du C_{max} de 20 %, sans rédu-

TABLEAU I. COMPARAISON DE QUELQUES CARACTÉRISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES DES TROIS INHIBITEURS DE LA PDE5 COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE. À NOTER QUE CES RÉSULTATS ONT ÉTÉ OBTENUS DANS DES ÉTUDES DIFFÉRENTES.

	Sildénafil	Tadalafil	Vardénafil
Pharmacodynamie			
Inhibition PDE5 <i>in vitro</i> (IC ₅₀ : nM) (*)	6,6	9,4	0,7
Pharmacocinétique			
Dose testée (mg)	100	20	20
T _{max} (h)	1,0 (à jeun)	2,0	0,7
C _{max} (µg/l)	327	378	318
T _{1/2} (h)	3,8	17,5	4,7
ASC (µg.h/l)	1963	8066	963

(*) IC₅₀ = Concentration inhibant 50 % de l'activité de l'enzyme *in vitro* (plus la valeur est faible, plus la puissance d'inhibition est grande)

tion de l'ASC. Par contre, l'ingestion d'un repas normal ne modifie pas significativement les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil.

Le vardénafil est principalement métabolisé dans le foie via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec une certaine contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Le métabolite principal est également actif comme inhibiteur de la PDE5, mais de façon moins puissante que le vardénafil, si bien que ce métabolite ne contribue qu'à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité globale du médicament. La demi-vie d'élimination terminale du vardénafil et de son métabolite principal est d'environ 4,7 heures, soit un peu plus longue que celle du sildénafil (3,8 heures) mais nettement plus courte que celle du tadalafil (17,5 heures) (tableau I). Les métabolites finaux sont principalement éliminés dans les fèces (90 à 95 % de la dose administrée) et faiblement dans les urines (environ 2 à 6 % de la dose administrée). Chez les volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil est diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 65 ans), entraînant une augmentation de la C_{max} de 34 % et de l'ASC de 52 %. Compte tenu de la voie métabolique prépondérante via le CYP 3A4, l'administration concomitante de vardénafil avec de puissants inhibiteurs de cette isoforme doit être évitée au risque d'exposer le patient à des concentrations plasmatiques élevées de vardénafil susceptibles d'aggraver les effets indésirables. C'est le cas des médicaments comme l'érythromycine, les dérivés azolés (kétoconazole, itraconazole), certains antiviraux contre le HIV (ritonavir, indinavir). C'est également le cas avec le jus de pamplemousse connu pour inhiber le CYP3A4. Par contre, la prise concomitante d'alcool ne semble pas modifier la pharmacocinétique du vardénafil, ni d'ailleurs les éventuels effets hémodynamiques généraux

sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque. Il n'existe pas de données sur les interactions du vardénafil et des inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiesterase, tels que la théophylline ou le dipyridamole (9).

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Il est présenté sous forme de comprimés pelliculés à 5, 10 et 20 mg. La dose recommandée est de 10 mg, à avaler (avec ou sans nourriture) environ 30 à 60 minutes avant une activité sexuelle. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques décrites ci-dessus, la dose de départ conseillée est de 5 mg chez les sujets âgés ou chez les patients avec insuffisance hépatique légère à modérée (A et B de la classification de Child-Pugh) et chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min ; pas d'adaptation posologique nécessaire pour les valeurs de clairance supérieures).

Dans les études cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 3.750 hommes atteints de dysfonction érectile, d'âge très variable (de 18 à 89 ans), dont 22 % avaient plus de 65 ans et 2,4 % seulement plus de 75 ans (9). Plus de 1.630 patients ont été traités avec le vardénafil pendant au moins 6 mois, dont plus de 730 pendant un an ou plus. Beaucoup de ces patients présentaient des comorbidités : hypertension artérielle (35 %), diabète sucré (29 %), hyperlipidémie (22 %), cardiopathie ischémique (7 %), dépression (5 %). Une prostatectomie radicale avait été réalisée chez 9 % des patients. Par contre, aucun essai n'a été conduit chez des patients souffrant d'une lésion de la moelle épinière ou d'autres maladies du système nerveux central. Dans ces études, les principaux paramètres d'évaluation étaient le taux de pénétration réussie et la proportion de patients capables de maintenir leurs érections. Comme l'ont montré les études à dose fixe, il existe une relation dose-réponse entre 5 et 20 mg, mais il apparaît que le gain en efficacité entre la dose de 10 et 20 mg est, en moyenne, relativement modeste (10, 11). Ainsi, le taux de pénétration réussie a été de 68 % avec 5 mg, 76 % avec 10 mg et 80 % avec 20 mg, comparativement à 49 % avec le placebo. Dans cette population, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections a été de 53 % avec 5 mg, 63 % avec 10 mg et 65 % avec 20 mg, comparativement à 29 % avec le placebo. En cumulant les données issues des principales

études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration a été de 77 à 87 % dans les troubles érectiles psychogènes, de 64 à 75 % dans les troubles érectiles organiques et de 69 à 83 % dans les troubles érectiles mixtes. Le taux de succès était à peine inférieur chez les personnes âgées (52 à 75 %). Des études récentes réalisées selon un régime posologique flexible à la demande (5, 10 ou 20 mg) ont montré que le taux de satisfaction globale était d'environ 85 % *versus* 35 % sous placebo (12), voire pouvait même dépasser 90 % lors d'un essai ouvert (13). Deux populations particulièrement difficiles à traiter ont fait l'objet d'une étude clinique spécifique pendant 3 mois, celle des patients diabétiques et celle des hommes ayant subi une prostatectomie radicale. Chez les patients diabétiques, les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg de vardénafil et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo (14). Chez les patients ayant subi une prostatectomie, les résultats ont été respectivement de 47 % et 37 % avec 10 mg de vardénafil, de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo (15). Ainsi, quel que soit le sous-groupe considéré, la dose de 10 mg de vardénafil permet au moins de doubler le pourcentage de succès par comparaison au placebo.

Dans les essais cliniques, les effets indésirables signalés avec le vardénafil étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée (9). Les effets indésirables les plus couramment rapportés chez au moins 10 % des patients sont des céphalées et des rougeurs de la face, à mettre en relation avec l'activité vasodilatatrice de la molécule. Plus rarement (entre 1 et 10 %) ont été rapportés de la dyspepsie, des nausées, des vertiges et de la congestion nasale. Les cas d'hypotension invalidante et de syncope sont exceptionnels (entre 1/1.000 et 1/10.000). Ils peuvent être favorisés par la prise concomitante d'agents alpha-1 bloquants, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate et également vasodilatateurs comme les inhibiteurs de la PDE5. Comme c'est le cas avec le sildénafil ou le tadalafil, l'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme la molsidomine ou le nitrite d'amyle), quelle que soit la forme, est contre-indiquée. En effet, l'accroissement brutal des concentrations de NO entraîne une augmentation des taux de GMPc qui, en présence d'un bloqueur de la dégradation de cette

molécule (inhibiteur de la PDE5), risque d'entraîner une vasodilatation majeure pouvant provoquer chute de pression artérielle et syncope. De plus, les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée, par exemple les patients avec des troubles cardio-vasculaires majeurs tels que l'angor instable, l'insuffisance cardiaque sévère, des antécédents récents (< 6 mois) d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Par contre, il a été montré que le vardénafile, à la dose usuelle de 10 mg, n'interfère pas avec l'adaptation à un exercice musculaire d'intensité comparable à celle d'une activité sexuelle (16). Enfin, ce type de médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (sclérose des corps caverneux, maladie de la Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme. La tolérance et l'efficacité de l'association du vardénafile avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées et il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

En conclusion, le vardénafile est un nouvel inhibiteur puissant et sélectif de la PDE5, indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile à la dose usuelle de 10 mg à prendre par voie orale 30 à 60 min avant l'activité sexuelle.

RÉFÉRENCES

1. Melman A, Gingell JC.— The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*, 1999, **161**, 5-11.
2. Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM.— Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol*, 2002, **41**, 132-138.
3. Morgentaler A.— Male impotence. *Lancet*, 1999, **354**, 1713-1718.
4. Lue TF.— Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1802-1813.
5. Rotella DP.— Phosphodiesterase type 5 inhibitors : discovery and therapeutic utility. *Drugs Future*, 2001, **26**, 153-162.
6. Andersson KE.— Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev*, 2001, **53**, 417-450.
7. Andrienne R.— Le sildénafile (Viagra®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 58-61.
8. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, et al.— The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res*, 2001, **13**, 282-290.
9. Ormrod D, Easthope SE, Figgitt DP.— Vardenafil. *Drugs Aging*, 2002, **19**, 217-227.

10. Hellstrom WJG, Gittelmann M, Karlin G, et al.— Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction : efficacy and safety in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Andrology*, 2002, **23**, 763-771.
11. Hellstrom WJG, Gittelmann M, Karlin G, et al.— Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction : results of a randomised, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal study. *Urology*, 2003, **61** (Suppl 4A), 8-14.
12. Hatzichristou D, Montorsi F, Porst H, et al.— Efficacy of vardenafil in a flexible dose regimen : a placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2003, Suppl 2, **176**, P694.
13. Potempa AJ, Bernard I, Ulbrich E.— Under flexible dosing, "real world" conditions, vardenafil improved erectile function in a broad population of men. *Eur Urol*, 2003, Suppl 2, **96**, P374.
14. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al.— Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. A multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 777-783.
15. Brock G, Taylor T, Seger M.— Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2002, Suppl 1, **152**, abstract n° 598.
16. Thadani U, Smih W, Nash S, et al.— The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 2006-2012i.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.