

Tadalafil : une pharmacologie unique

P. Lechat ¹, P. Pinton²

1 Service de Pharmacologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

2 Unité Thérapeutique Cardiologie et Infectiologie, Lilly France, 92158 Suresnes cedex

La pharmacologie des inhibiteurs des phosphodiésterases, et en particulier celle du tadalafil, inhibiteur de la phosphodiésterase E5, est tout à fait passionnante, majeure également car depuis la découverte de Furchgott [1], nous connaissons l'importance des effets physiologiques de l'oxyde nitrique (NO) sur l'endothélium.

Le développement des inhibiteurs de la phosphodiésterase E5 (PDE5) dans le traitement de la dysfonction érectile met en valeur toute la polyvalence du rôle du NO.

La structure chimique des inhibiteurs de la PDE5 se rapproche de celle de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). La structure du tadalafil est cependant fort différente de celles du sildénafil et du vardénafil, très comparables. La GMPc est un médiateur de la régulation de plusieurs processus physiologiques, comme la relaxation des cellules musculaires lisses, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et l'adaptation de la vue à la luminosité[2]. L'augmentation de la production de GMPc produit la majorité des effets physiologiques non-lytiques du NO, dont l'érection pénienne [3].

Leur formule chimique laisse supposer une solubilité importante : ces produits diffusent bien au travers des membranes cellulaires et des parois vasculaires. Mais au-delà de cette propriété originelle, leur différence structurelle est importante, elle influe sur leurs caractéristiques pharmacocinétiques respectives. Il n'est pas envisageable de négliger ce point dans une pathologie où la notion de temps est critique, et notamment pour le patient qui souhaitera par rapport au produit déjà commercialisé de disposer d'un produit avec une plus grande souplesse d'utilisation par une pharmacocinétique plus appropriée.

Après stimulation sexuelle, les neurones non-adrénergiques, non-cholinergiques et les cellules endothéliales des corps caverneux libèrent du NO. Le NO va activer la guanylyl cyclase qui transforme la guanosine triphosphate en guanosine monophosphate cyclique. La GMPc favorise la sortie du

Structure moléculaire des Inhibiteurs de la PDE5 et du GMPc

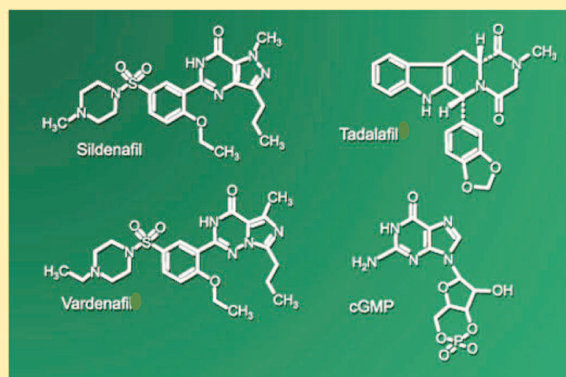


Figure 1

calcium intracellulaire, en activant une protéine kinase spécifique, et par conséquent la relaxation des cellules musculaires lisses, d'où l'érection. Sinon, la GMPc est dégradée en GMP par la phosphodiésterase E5. En bloquant ce phénomène de dégradation par l'inhibition de la PDE5, on favorise une concentration de GMPc cellulaire élevée, la fuite de calcium et la possibilité d'une érection avec un afflux sanguin accru dans les espaces sinusoidaux des corps caverneux et spongieux, la tumescence pénienne simultanée et un blocage du reflux veineux [4].

La concentration intracellulaire de GMPc est habituellement déterminée par sa synthèse par la guanylyl cyclase et par sa dégradation par la PDE5. La détumescence survenant quand l'hydrolyse de la GMPc est supérieure à sa synthèse, soit par diminution ou par arrêt de sa stimulation par le NO, soit par l'éjaculation même, entraînant une vasoconstriction par voie adrénergique. Un certain nombre de facteurs, seuls ou com-

binés (psychologique, hormonal, thérapeutique, neurologique ou vasculaire) peuvent perturber ce schéma et entraîner alors un trouble de l'érection [4].

Grâce au développement de la pharmacologie moléculaire, toutes ou la majorité des isoformes de la phosphodiesterase ont été identifiées. Il en existe maintenant 11. Les PDE 1 à 6, ont été analysées et explorées pendant de nombreuses années, alors que les PDE7 à 11 ont été récemment découvertes. Leurs substrats (GMPc ou adénosine monophosphate cyclique – AMPc) et leurs localisations tissulaires varient selon l'isoforme. La PDE5 est abondante dans les corps caverneux et la PDE6 sur la rétine. Leur rôle physiologique sera également différent. Les phosphodiesterases de type 5 sont particulièrement impliquées au niveau du tissu érectile [5].

Pour mémoire, les pharmacologues cardiovasculaires connaissaient très bien les inhibiteurs de la PDE3 utilisés pour leur action cardiaque et vasculaire comme de grands vasodilatateurs et la théophylline utilisée comme bronchodilatateur.

Outre sa grande sélectivité pour la PDE5, le tadalafil possède une meilleure sélectivité que le sildénafil pour la PDE6, ce qui pourrait expliquer le plus grand nombre de troubles de la vision sous sildénafil. Un autre exemple de sélectivité différente entre ces deux molécules, mais inverse, est relatif à la PDE11.

La PDE11 est la dernière des isoformes à avoir été identifiée. Elle est présente dans de nombreux tissus comme le cœur, le foie, les reins, les testicules, le cerveau et l'hypophyse. Aujourd'hui, le principal bénéfice ou risque lié à l'inhibition de cette enzyme n'est pas connu. Aucun des effets indésirables rapportés après plus de 4.000 patients traités par tadalafil, quelle que soit la durée ou la posologie, n'était lié à son inhibition. Le tadalafil, de même que le sildénafil, ont des effets thérapeutiques uniquement observés pour des concentrations libres supérieures ou égales à 10 fois la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique (IC50) pour l'inhibition de la PDE5, soit 10 nM. Même à la concentration maximale (Cmax) observée après l'administration d'une dose unique de 20 mg de tadalafil chez des volontaires sains, la concentration plasmatique libre (74,4 nM) est 5 fois moindre que l'IC50 pour la PDE11[6].

L'inhibition des PDE sont concentration dépendante et isoforme dépendante.

L'analyse des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques détermine la posologie, le nombre de prise, les interactions et les contre-indications ou les précautions d'emploi. Les caractéristiques pharmacologiques du tadalafil sont les suivantes chez l'homme. Le temps pour obtenir la Cmax après absorption orale est de 2 heures, la Cmax est de 74,4 µg/l. Cette concentration est largement supérieure, plus de dix fois, à l'IC50, soit l'assurance d'être pharmacologiquement efficace. Ce point est d'autant plus important qu'il permet d'atteindre des concentrations efficaces rapidement: une

Sélectivité / PDE5

Famille & Gène	Tadalafil	Sildénafil	Vardénafil	
PDE1	a	20,000	290	630
	b	21,000	1100	5000
	c	11,000	110	460
PDE2	a	49,000	19,000	72,000
PDE3	a	38,000	12,000	7700
	b	18,000	17,000	15,000
PDE4	a	30,000	6000	46,000
	b	22,000	5800	33,000
	c	23,000	5200	34,000
	d	13,000	3600	16,000
PDE6	780	6.8	2.9	
PDE7	a	47,000	22,000	200,000
PDE8	a	30,000	19,000	310,000
PDE9	a	19	540	3,600
PDE10	a	9,000	3,100	12,000
PDE11	a	14	1,500	640

Figure 2

Tadalafil : Propriétés pharmacocinétiques

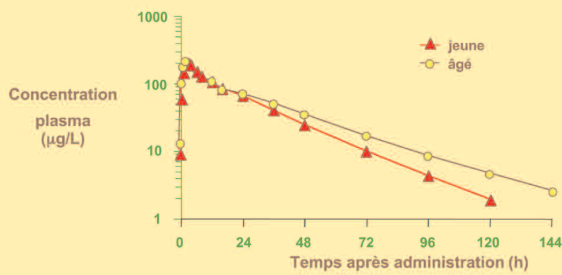
Paramètres	
t_{max} (h)	2.0
C_{max} (µg/L)	378
$t_{1/2}$ (h)	17.5
CL/F (L/h)	2.48
V_z/F (L)	62.6

t_{max} = temps pour concentration maximale; C_{max} = concentration au pic plasmatique; $t_{1/2}$ = demi-vie; CL/F = clairance totale, CL = clairance, F = débit sanguin; V_z/F = volume de distribution. D'après Patterson B et al. ESSIR, 2001.

Figure 3

faible concentration de tadalafil suffit pour inhiber rapidement au moins 50% de l'activité enzymatique, concentration minimale pour obtenir un effet clinique [6]. En clinique, le tadalafil est significativement efficace dès la 16^{ième} minute. Par ailleurs, l'élimination du tadalafil est relativement lente, il possède une demi-vie longue de 17 heures [7]. Elle traduit une bonne diffusion dans les tissus. L'efficacité clinique du tadalafil peut persister jusqu'à 24 heures où 80% des patients ont une érection satisfaisante pour une pénétration réussie. Comparativement, le temps pour obtenir la concentration maximale du sildénafil est d'une heure et sa demi-vie n'est que de 4 à 5 heures. Les données du vardénafil sont proches de celles du sildénafil.

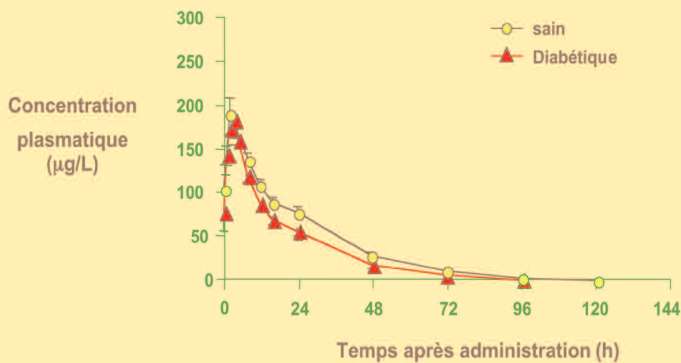
Tadalafil chez le sujet âgé



- **Durée d'exposition > 25% chez le sujet âgé vraisemblablement corrélé à une moindre clairance**
 - **Différence non statistiquement significative et sans traduction clinique**
- D'après Patterson B et al. ESSIR, 2001.

Figure 4

Tadalafil chez le patient diabétique



Réduction de 19 % non statistiquement significative chez les patients diabétiques

Figure 5

En terme de pharmacocinétique, une bonne diffusion et une demi-vie longue permettent une prolongation de l'effet et une diminution des prises par jour. L'illustration chez l'homme après 20 mg de prise de Tadalafil, il y a en moyenne une concentration en µg/ml largement au-dessus, l'équivalent des concentrations efficaces à 50, les concentrations libres sont entre 10 et 100, lorsqu'on est au-dessus de 100, on est largement efficace et pendant presque 24 heures, la plupart des patients sont dans la zone thérapeutique efficace [6].

Le résultat des différentes études cliniques sera détaillé par ailleurs. Il est cependant notable que l'efficacité du tadalafil soit homogène et significative quelle que soit la sévérité de la dysfonction érectile. Cette efficacité clinique est dose dépendante pour un résultat optimal et comparable aux doses de 10 et 20 mg, quel que soit le score IIEF initial.

L'évolution des concentrations plasmatiques du tadalafil après son administration (20 mg) chez des patients présentant une dysfonction érectile de légère à sévère est identique quelle que soit cette sévérité et la concentration minimale effective est maintenue pendant une durée de 24 à 48 heures.

La détermination du délai le plus court, après la prise de tadalafil 20 mg, pour obtenir une érection satisfaisante pour un rapport vaginal chez des patients présentant une dysfonction érectile de légère à modérée a été évalué par une étude randomisée en double aveugle, versus placebo, en parallèle, à domicile ayant inclus 223 patients. Ceux-ci étaient déclarés non répondeurs en l'absence d'érection à 30 minutes. Avec le tadalafil, dès la 16^{ième} minute, 32 % des hommes obtenaient une érection adéquate et plus de 50 % à 30 minutes [7].

La durée de l'efficacité du tadalafil 20 mg a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle, versus placebo, en parallèle: les patients devaient avoir 2 rapports sexuels (succès) dans les 24 premières heures après la prise du produit et pareillement 36 heures après. Cent soixante quinze patients traités par tadalafil et 173 par placebo, avec une période de wash-out initial de 4 semaines puis deux périodes de traitement de 4 semaines, ont été inclus. A 24 heures, 57 % des patients avaient obtenu un rapport sexuel satisfaisant et 60 % à 36 heures [7].

L'innocuité du tadalafil a été établie par des essais cliniques portant sur plus de 3.000 patients. Il ne faut pas oublier que le tadalafil est un médicament et, à ce titre, il ne peut être délivré que sur ordonnance, c'est-à-dire dans le cadre d'un contrôle médical. Durant les études de phase III, les effets indésirables constatés avec le tadalafil ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée. Les plus fréquents ont été des céphalées (14,5%), des dyspepsies (12,3%), des douleurs dorsales (6,5%) et musculaires (5,7%), des congestions nasales (4,3%), des bouffées vasomotrices (4,1%) et des sensations vertigineuses (2,3%). Ils sont comparables à ceux observés avec les autres inhibiteurs de la PDE5. Ces différents effets n'ont entraîné que peu d'arrêts de traitement (2,1% sous tadalafil versus 1,3% placebo, différence non statistiquement significative) et leur incidence respective avait tendance à diminuer avec la poursuite du traitement. Le profil de tolérance des 2 doses est comparable [6, 8].

Il est à noter qu'aucun cas de priapisme n'a été rapporté, alors que cela a été le cas avec le sildénafil. Par ailleurs, à ce jour, sur les plus de 3.000 patients inclus dans les essais, seuls trois cas de troubles de la vision ont été constatés, soit moins de 0,1% des patients étudiés. Nous ne pouvons pas attribuer de façon cliniquement significative au tadalafil, un effet de vision bleue.

Plusieurs doses, durées ou prises de traitement ont été évaluées mais le développement du tadalafil a toujours été axé sur une administration à la demande plutôt qu'une administration chronique, c'est pourquoi son indication en prise quotidienne n'a pas été envisagée et est déconseillée sur une période prolongée [6, 8].

Sur l'une des 3 espèces animales chez qui le tadalafil a été quotidiennement administré, une réduction de la spermatogénèse a été notée chez quelques animaux, des chiens de race Beagles. Deux études ont été réalisées chez l'homme au cours desquelles ils recevaient 10 ou 20 mg de tadalafil tous les jours pendant six mois. Il n'a pas été mis en évidence de diminution ou d'altération de la concentration, de la mobilité, de la morphologie des spermatozoïdes, ni du volume du sperme, sous tadalafil, quelle que soit la dose. Par ailleurs, aucun effet n'a été mis en évidence sur les concentrations sériques d'hormones testiculaires ou hypophysaires indispensables à la production de sperme, quelle que soit la posologie de tadalafil administrée, pendant 6 mois, chaque jour, comparativement au placebo. La durée de 6 mois correspondant à 2 cycles de la reproduction [6]. La littérature montre que les effets des médicaments entraînant une baisse de la production de sperme chez l'homme apparaissent 4 à 8 semaines après le début du traitement et culminent à 4 mois, soit des temps inférieurs à l'évaluation effectuée.

La tolérance clinique cardiovasculaire du tadalafil a été spécifiquement évaluée par ailleurs. Lors d'un récent essai, les résultats d'une épreuve d'effort ont montré qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients recevant du tadalafil 10 mg et ceux sous placebo sur le délai avant ischémie cardiaque [9]. De même, l'administration de 20 mg de tadalafil ne modifie pas la perfusion myocardique [9]. Un autre point notable est la fréquence de survenue d'infarctus du myocarde dans la population incluse dans les différentes études. Pour les patients traités par tadalafil, ce taux est de 0,28% en cours des études randomisées en double aveugle et de 0,43% pour les études en ouvert, soit 0,39% au total. Comparativement, ce taux est de 1,10% dans l'ensemble des populations traitées par placebo et de 0,60 dans la population masculine, tout venant, ajustée sur l'âge [6].

Chez les patients âgés, entre 65 et 80 ans, il existe une légère augmentation de la durée d'exposition au produit liée à la réduction de la clairance rénale, mais elle est non significative et sans effet indésirable particulier. Elle ne nécessite pas d'adaptation de la dose [6].

Chez 12 patients diabétiques, masculin ou féminin, de 27 à 80 ans de type 1 (1) et 2 (11), traités par insuline et avec une HB A1c < 13 % lors de l'inclusion, il existe une légère réduction des concentrations mais non significative et sans diminution de l'efficacité clinique après l'administration de tadalafil 10 mg : une adaptation de la dose n'est pas nécessaire [6].

Compte tenu des propriétés vasodilatatrices du tadalafil, il est important d'évaluer son action sur la tension artérielle. Administré quotidiennement à 80 patients sains, pendant 10 jours, à la posologie de 10 mg ou de 20 mg, il ne modifie pas la tension artérielle, ni la fréquence cardiaque. Cette absence d'action est observée versus placebo et par rapport au début du traitement, qu'il s'agisse de la tension diastolique ou systolique ou de mesures en position couchée ou debout [6].

Le sildénafil étant contre-indiqué en cas de prescription concomitante de dérivés nitrés, il convenait donc d'évaluer aussi le risque d'hypotension artérielle avec le tadalafil, médicament de la même classe thérapeutique. Cette interaction potentielle a été évaluée en association avec des dérivés nitrés à délai d'action court (0,4 mg), administrés en sublingual, lors d'une étude réalisée en cross over comparant le tadalafil 10 mg au sildénafil 50 mg et au placebo. L'administration des dérivés nitrés a été faite au Tmax des traitements et répétée à 24 heures, les mesures de la tension artérielle en position debout et couchée [6]. Le tadalafil et le sildénafil augmentent l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Le tadalafil est par conséquent également contre-indiqué en cas de prescription de dérivés nitrés, quelle que soit la forme ou la posologie.

L'effet hypotenseur observé avec les dérivés nitrés ne se retrouve pas avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle, et en particulier avec l'amlodipine [6].

En conclusion, le tadalafil présente des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques intéressantes et originales. Elles permettent une efficacité clinique relativement rapide qui peut persister jusqu'à 24 heures. Elles devraient accorder au patient une prise de son traitement plus commode, moins contraignante et une programmation moindre de ses relations sexuelles.

RÉFÉRENCES

1. Furchgott FR. Metabolic factors that influence contractility of vascular smooth muscle. Bull NY Acad Med. 1966; 42: 996-1006
2. Lucas KA, Piatry GM, Kazerounian S et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. Pharmacol Rev 2000; 52: 375-414
3. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. Biosci Rep 1999; 19:51-71
4. Corbin J, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Clin Pract 2002; 56: 453-9
5. Eardley J and Cartledge J. Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction. Int J Clin Pract 2002; 56:300-4
6. Résumé des Caractéristiques du Produit, Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché
7. Porst H, Padma-Nathan H, Rosen R, Giuliano F, Anglin G, Varanese L. Duration of responsiveness to tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: a randomized controlled trial. Int J Imp Re 2002; 14 (Suppl 1): S57-S64
8. Brock G, McMahon C, Chen K et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002; 168:1332-6
9. Patterson D, MacDonald T, Effron M, Emmick JT, Mitchell M, Kloner R. Tadalafil does not affect time to ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. Circulation 2002; 106: II-330