



## 7. Système urogénital

- 7.1. Troubles de la fonction vésicale
- 7.2. Hypertrophie bénigne de la prostate
- 7.3. Troubles de l'érection
- 7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

Les médicaments utilisés dans les infections urogénitales sont repris en 11.1.; les médicaments utilisés dans les affections néoplasiques sont repris en 5. *Système hormonal* et 13. *Médicaments antitumoraux*. Dans l'énurésie nocturne et la nycturie, en plus de l'approche non médicamenteuse, on parvoie aussi des médicaments (surtout la desmopressine, voir 5.5.2.).

### 7.1. Troubles de la fonction vésicale

#### Positionnement

- Des mesures hygiéniques (restriction hydrique le soir, perte de poids en cas d'obésité) sont classiquement recommandées. Les mesures non médicamenteuses telles que l'entraînement vésical et le renforcement des muscles pelviens sont associées à une amélioration de l'incontinence urinaire dans plusieurs études contrôlées.
- *Instabilité vésicale avec incontinence (syn. incontinence d'urgence ou impériosité urinaire) ou sans incontinence*
  - L'entraînement vésical s'est révélé efficace dans le cadre d'études contrôlées et ses effets indésirables sont minimes. Son rapport bénéfice/risque est donc positif.
  - Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste; l'efficacité des différents anticholinergiques est comparable, et l'effet placebo est important. Ils ne semblent pas plus efficaces que l'entraînement vésical et présentent un risque significatif d'effets indésirables.
  - Le mirabégron, un agoniste des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques. De rares effets indésirables cardiovasculaires (hypertension, AVC) ont été décrits [voir *Folia de décembre 2016* et *Folia de janvier 2019*].
  - La toxine botulique (voir 10.8.) a une efficacité similaire à celle des anticholinergiques pour réduire le nombre moyen d'épisodes d'incontinence par impériosité, mais elle est associée à une incidence plus élevée de troubles de la fonction vésicale et d'infections des voies urinaires. Compte tenu de ce rapport bénéfice/risque, l'utilisation de la toxine botulique est limitée aux cas de dysfonction vésicale résistants au traitement.
- *Incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)*
  - Les exercices de renforcement du plancher pelvien se sont révélés efficaces, dans le cadre d'études cliniques, pour traiter l'incontinence d'effort. Étant associés à peu d'effets indésirables, ces exercices sont donc considérés comme la base de la prise en charge. Les traitements médicamenteux ont peu de place dans cette indication en raison de leur efficacité limitée et du risque élevé d'effets indésirables.
  - La duloxétine (un antidépresseur, voir 10.3.2.2.) a une efficacité limitée et provoque fréquemment des effets indésirables. Son rapport bénéfice/risque est donc négatif. L'association de la duloxétine à des exercices pelviens n'apporte pas de plus-value pertinente du point de vue clinique par rapport aux exercices pelviens seuls.
- *Atonie vésicale*: le béthanéchol, un parasymphicomimétique, a pour indication le traitement de l'atonie vésicale dans le RCP, mais son efficacité est limitée et ses effets indésirables fréquents. Des études montrent que les  $\alpha$ -bloquants utilisés dans l'atonie vésicale augmentent la quantité d'urine excrétée et réduisent le résidu vésical, mais ils n'ont aucun effet sur la contractilité de la vessie. Cette indication ne figure pas dans le RCP.



- *Incontinence par regorgement*: la prise en charge dépend de son étiologie et requiert souvent un auto-sondage intermittent ou une intervention chirurgicale.
- On utilise de plus en plus la classification des troubles de la fonction vésicale suivante:
  - Symptômes dus à des troubles de remplissage de la vessie: incontinence d'effort, instabilité vésicale, nycturie, énurésie.
  - Symptômes dus à des problèmes de vidange vésicale: obstruction (*voir 7.2.*), dysfonctionnement du sphincter, atonie vésicale.

### 7.1.1. Médicaments de l'instabilité vésicale

#### Positionnement

- *Voir 7.1.*

#### Indications (synthèse du RCP)

- Incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale.

#### Contre-indications

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Mirabégron: hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, propivérine, solifénacine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique et intravésicale), propivérine, solifénacine, toltérodine: effets anticholinergiques périphériques et centraux (*voir Intro.6.2.3.*), en particulier chez les personnes âgées (risque de troubles cognitifs, constipation, rétention urinaire et vertiges). Avec l'oxybutynine par voie orale, le risque de sécheresse buccale est plus important que celui lié à l'usage de l'oxybutynine par voie transdermique ou à l'usage des anticholinergiques plus récents.
- Oxybutynine par voie transdermique: aussi des réactions cutanées.
- Mirabégron: infections urinaires, troubles gastro-intestinaux, céphalées, tachycardie, fibrillation auriculaire; rarement: hypertension artérielle sévère, crise hypertensive, accidents cardiaques et accidents vasculaires cérébraux.

#### Interactions

- Anticholinergiques: risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (entre autres antipsychotiques, antidépresseurs), et diminution de l'effet des gastroprokinétiques.
- La darifénacine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La desfésotérodine, la fésotérodine, l'oxybutynine et la solifénacine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La toltérodine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

#### Grossesse et allaitement

- Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, mirabégron, oxybutynine, propivérine, solifénacine et toltérodine: étant donné que ces médicaments ciblent surtout les personnes de plus de 50 ans, leur sécurité d'utilisation pendant la grossesse est très peu documentée. Il n'est donc pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse.



## Précautions particulières

- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables des anticholinergiques.
- Mirabégron: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale ou hépatique (voir RCP); un contrôle de la pression artérielle est recommandé en début de traitement et régulièrement pendant le traitement [voir *Folia de janvier 2016* et *Folia de janvier 2019*].

### 7.1.2. Médicaments de l'incontinence d'effort

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, qui est aussi utilisé comme antidépresseur (voir 10.3.2.2).

#### Positionnement

- Voir 7.1.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Incontinence d'effort chez la femme (en cas d'efficacité insuffisante des mesures non médicamenteuses).

#### Contre-indications

- Hypertension non contrôlée.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

#### Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.), surtout nausées, baisse d'appétit et perte de poids; aussi constipation, sécheresse buccale, somnolence, tendance suicidaire, céphalées et hémorragies; symptômes de sevrage à l'arrêt brutal du traitement (p.ex. tremblements, vertiges, nausées, diarrhée).

#### Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation au cours du premier et deuxième trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Concernant son utilisation pendant le troisième trimestre, les données sont contradictoires: utilisée en fin de grossesse, la duloxétine pourrait majorer le risque d'accouchement prématuré et d'hémorragie de la délivrance [voir *Folia de mai 2020*].
- Problèmes chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement par un ISRS ou certains autres antidépresseurs:
  - troubles respiratoires, difficultés pour téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire.

#### Interactions

- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4*).
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

### 7.1.3. Médicaments de l'atonie vésicale

Le bétanéchol, un parasymphaticomimétique, est un dérivé d'ammonium quaternaire de l'acétylcholine.

#### Positionnement

- Voir 7.1.



## Indications (synthèse du RCP)

- Rétention urinaire postopératoire.
- Atonie vésicale en cas de troubles neurologiques.
- Traitement complémentaire en cas de revalidation de la fonction vésicale.

## Contre-indications

- Obstruction urogénitale ou gastro-intestinale, asthme.

## Effets indésirables

- Stimulation cholinergique (nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension).

## 7.2. Troubles mictionnels de l'homme

### Positionnement

- Les troubles mictionnels chez l'homme varient souvent dans le temps, raison pour laquelle une attitude expectative peut être proposée. Chez bon nombre de patients, il suffit de donner des conseils généraux tels que éviter un apport trop élevé en liquides, arrêter de fumer ou traiter la constipation, et expliquer que l'effet des médicaments n'est que symptomatique.
- Les thérapies comportementales peuvent aider à réduire le nombre de mictions.
- Les  $\alpha$ -bloquants ont surtout été étudiés dans le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de l'hypertrophie de la prostate. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques; le bénéfice apparaît au cours du premier mois. Les différents  $\alpha$ -bloquants ont probablement la même efficacité; ils n'influencent pas le volume prostatique.
- Les inhibiteurs de la  $5\alpha$ -réductase ont un effet limité et d'apparition lente sur les symptômes. Il faut attendre 6 mois pour pouvoir évaluer leur effet. Chez les patients avec un volume prostatique fortement augmenté ( $\geq 30$  ml à l'échographie), ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire. A l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.
- $\alpha$ -bloquant + inhibiteur de la  $5\alpha$ -réductase: avec une telle association, le bénéfice sur les symptômes urinaires est seulement statistiquement significatif, par rapport au placebo, en cas de forte augmentation du volume prostatique ( $> 40$  ml). Par rapport à une monothérapie par  $\alpha$ -bloquant, l'association réduit le risque de progression des symptômes, de rétention aiguë et le recours à la chirurgie. L'effet de cette association sur la qualité de vie n'est pas documenté. Le risque d'effets indésirables est plus élevé avec l'association. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajustement posologique.
- Solifénacine (un anticholinergique, voir 7.1.1.) + tamsulosine: des études ont évalué si cette association apportait une valeur ajoutée par rapport aux  $\alpha$ 1-bloquants en monothérapie, mais les résultats sont contradictoires. Les effets indésirables sont ceux des deux composants. Une telle association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie.
- Tadalafil: un effet modeste sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate a été observé avec de faibles doses de tadalafil (5 mg p.j.), un médicament ayant également pour indication la dysfonction érectile (voir 7.3.1.).
- Extrait de *Serenoa repens*: il s'agit de différents extraits de fruits de *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* ou palmier scie). Dans quelques études, le *Serenoa repens* a donné un résultat comparable au finastéride et aux  $\alpha$ -bloquants; dans d'autres études aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.
- Un traitement invasif, comme la chirurgie, est souvent nécessaire en cas de réponse insuffisante à la prise en charge médicamenteuse ou en cas de symptômes sévères ou de complications.



### 7.2.1. Alpha-bloquants

Les  $\alpha$ -bloquants ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses au niveau de l'urètre prostatique et du col vésical, mais aussi au niveau des vaisseaux sanguins.

#### Positionnement

- Voir 7.2.
- L'alfuzosine, la silodosine [voir *Folia de janvier 2017*] et la tamsulosine ne sont enregistrées que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La térazosine est aussi enregistrée pour le traitement de l'hypertension.
- Les alpha-bloquants (surtout la tamsulosine), sont parfois utilisés *off label* dans les coliques néphrétiques pour accélérer l'élimination des lithiases. Certaines études rapportent une efficacité pour les lithiases de plus de 5 mm.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate.
- Térzosine: également hypertension.

#### Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.
- Alfuzosine, tamsulosine : insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Hypotension orthostatique et vertiges, surtout chez les personnes âgées et en association à d'autres antihypertenseurs.
- Fatigue et sédation, céphalées.
- Troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde surtout avec la silodosine, anéjaculation).
- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (*Floppy Iris Syndrome*) lors d'une opération de la cataracte.
- Tamsulosine: aussi réactions allergiques (démangeaisons, rash, rarement angioedème).

#### Interactions

- Hypotension orthostatique plus marquée en cas d'association à d'autres antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine ou des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.
- L'alfuzosine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La silodosine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La tamsulosine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

#### Précautions particulières

- Prévenir les patients du risque d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement; augmenter la dose de manière progressive.

### 7.2.2. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le finastéride et le dutastéride diminuent le volume de la prostate par inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

#### Positionnement

- Voir 7.2.
- Le finastéride est parfois aussi utilisé *off-label*, à faibles doses, dans l'alopecie androgénique. L'effet est temporaire et limité, et son innocuité à long terme est peu connue [voir *Folia de juillet 2017*]. Cette indication ne figure pas dans le RCP.



## Indications (synthèse du RCP)

- Hypertrophie bénigne de la prostate avec un volume prostatique  $\geq$  30 ml.

## Contre-indications

- **Grossesse chez la partenaire.**
- Dutastéride: insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Effets antiandrogéniques: troubles sexuels fréquents et rarement irréversibles (troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation), gynécomastie. Douleur testiculaire.
- Prise de poids; rash.
- Troubles dépressifs, idées suicidaires [voir *Folia de juillet 2017*].
- Diminution de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dont il faut tenir compte lors du dépistage du carcinome de la prostate.
- Suspicion d'un risque accru de cancer du sein chez l'homme [voir *Folia de novembre 2010*].
- Il existe une controverse concernant le risque accru de tumeurs prostatiques de haut grade dans les études observationnelles. On n'a pas non plus constaté d'effet protecteur contre le cancer de la prostate chez les patients présentant une prédisposition familiale.

## Grossesse et allaitement

- **Le finastéride et le dutastéride sont tératogènes.** Il est dès lors recommandé que les hommes qui prennent ces produits utilisent un préservatif lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou pouvant le devenir. Les femmes enceintes ne peuvent pas manipuler les médicaments à base de finastéride ou de dutastéride.

## Interactions

- Le dutastéride est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

## Précautions particulières

- Il est recommandé d'exclure un cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement.

## 7.2.3. Associations

### Positionnement

- Voir 7.2.

### Contre-indications

- **Combodart: Grossesse chez la partenaire.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

### Grossesse et allaitement

- Le dutastéride est tératogène. Il est donc recommandé aux hommes prenant ce produit d'utiliser un préservatif en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible de l'être. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler de médicaments à base de dutastéride.

## 7.2.4. Médicaments à base de plantes

### Positionnement

- Voir 7.2.



## Précautions particulières

- Etant donné la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas.

## 7.3. Troubles de l'érection

### Positionnement

- Les mesures non médicamenteuses, telles que l'arrêt du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité, la modération de la consommation d'alcool et l'exercice physique, ont un effet positif sur la dysfonction érectile.
- Les troubles de l'érection peuvent parfois être d'origine médicamenteuse. Parmi les médicaments associés à des dysfonctions érectiles, citons les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (même à faibles doses), les antidépresseurs, les antipsychotiques et certains antihypertenseurs (par exemple les bêta-bloquants et les antagonistes du calcium).
- En cas de dysfonction érectile d'origine principalement psychogène, il est conseillé d'informer le patient et de lui prodiguer des conseils, en l'orientant si nécessaire vers un sexologue. Un traitement médicamenteux peut être utile en traitement d'appoint de courte durée.
- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont efficaces dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine principalement somatique.
- Les injections intracaverneuses et les applications locales d'alprostadil doivent être réservées à certaines pathologies urologiques.
- La yohimbine est utilisée depuis longtemps dans les troubles de l'érection, mais son efficacité n'a pas été prouvée dans cette indication.

### 7.3.1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

L'avanafil, le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil entraînent une érection en cas de stimulation sexuelle.

### Positionnement

- Voir 7.3.

### Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de l'érection d'origines diverses.
- Tadalafil 5 mg: aussi hypertrophie bénigne de la prostate (voir 7.2.).
- Sildénafil et tadalafil: aussi hypertension artérielle pulmonaire (voir 1.13.).

### Contre-indications

- Utilisation concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d' $\alpha$ -bloquants ou de riociguat (risque d'hypotension sévère).
- Hypotension (systolique < 90 mmHg), angor instable, accident vasculaire cérébral récent ou infarctus du myocarde récent.
- Névrite optique ischémique.
- Drépanocytose.
- Avanafil: aussi insuffisance rénale sévère.
- Avanafil, sildénafil, vardénafil: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

### Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées.
- Hypotension, vertiges; rarement AVC, AIT et infarctus du myocarde.
- Troubles visuels transitoires; des cas de névrite optique ischémique ont été rapportés.



- Priapisme (surtout en cas d'anomalies anatomiques du pénis ou en cas de drépanocytose).
- Aggravation des apnées du sommeil.

## Interactions

- Hypotension sévère en cas d'association à des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine, des  $\alpha$ -bloquants ou le riociguat (*voir aussi la rubrique "Contre-indications"*); aussi en association avec l'alcool.
- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

## Précautions particulières

- L'innocuité de ces médicaments en cas d'affection hépatique grave ou de troubles dégénératifs héréditaires de la rétine n'est pas établie.
- Certaines sources conseillent d'interrompre le traitement trois jours avant une intervention chirurgicale pour limiter le risque d'hypotension lors de l'anesthésie.

## Posologie

- Pour ces préparations, la prise doit avoir lieu 30 minutes à une heure avant les rapports sexuels. L'effet de l'avanafil, du sildénafil et du vardénafil persiste pendant plusieurs heures; le tadalafil agit plus de 24 heures en raison de sa plus longue demi-vie.

### 7.3.2. Yohimbine

#### Positionnement

- *Voir 7.3.*

#### Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Elévation de la pression artérielle.
- Effets indésirables neurologiques et tachycardie à doses élevées.

### 7.3.3. Alprostadil

L'alprostadil (prostaglandine E) a des propriétés vasodilatatrices. La spécialité mentionnée ci-dessous est destinée à l'administration intracaverneuse.

Une spécialité à base d'alprostadil à administrer par voie intraveineuse (*voir 1.14.*) est utilisée pour maintenir ouvert le canal artériel chez des nouveau-nés présentant certaines anomalies cardiaques congénitales.

#### Positionnement

- *Voir 7.3.*

#### Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de l'érection: en injection intracaverneuse ou en application locale au niveau du méat urétral.

#### Contre-indications

- Risque d'érection prolongée (p.ex. en cas de drépanocytose, myélome multiple, leucémie), malformation pénienne, hypotension, infarctus du myocarde, syncopes, risque de thrombose, urétrite, balanite.

#### Effets indésirables

- Douleur locale et priapisme en cas d'utilisation intracaverneuse.





- En cas d'application locale: réactions de type brûlure, picotement et priapisme.

## 7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

### Positionnement

- *Arctostaphylos uva-ursi* (ou busserole) est proposé sans beaucoup de preuves scientifiques dans le traitement de la cystite non compliquée chez la femme.
- Les sels de citrate peuvent, par alcalinisation de l'urine, dissoudre ou empêcher la formation de calculs d'acide urique et de cystine. Ils sont aussi utiles dans la prévention de la formation de calculs d'oxalate de calcium récidivants, en particulier chez les patients présentant une hypocitraturie.
- La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ayant l'éjaculation prématurée comme (unique) indication dans le RCP. Son rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est pas clair [voir *Folia de janvier 2022 et 10.3.*].
- Le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est proposé pour indication dans le RCP le ralentissement de la progression des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte [voir *Folia de novembre 2016.*].
- *Vaccinium macrocarpon* (extrait sec de jus de canneberge) est proposé en prévention des cystites récidivantes chez les femmes. Les preuves de son efficacité sont contradictoires.

### Contre-indications

- *Arctostaphylos uva-ursi*: insuffisance rénale.
- Dapoxétine: cardiopathie sévère, antécédents de syncope, de troubles bipolaires ou de dépression sévère.
- Tolvaptan: hypovolémie, hypernatrémie, insuffisance hépatique (RCP).
- L'association acide citrique/citrate: insuffisance rénale sévère (RCP).
- *Vaccinium macrocarpon*: affection rénale.

### Effets indésirables

- *Arctostaphylos uva-ursi*: troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Dapoxétine: ceux des ISRS (voir *Intra.6.2.4. et 10.3.1.*); en outre, hypotension orthostatique, syncope.
- Tolvaptan: soif, sécheresse de la bouche, polyurie sévère, pollakiurie, hypernatrémie, hépatotoxicité.
- *Vaccinium macrocarpon*: troubles gastro-intestinaux et éruption cutanée.

### Interactions

- La dapoxétine est un ISRS; des interactions pharmacodynamiques avec des inhibiteurs de la MAO et d'autres substances à action sérotoninergique ne peuvent être exclues (voir *10.3.1.*).
- Dapoxétine: risque d'hypotension sévère, augmentation de la sédation en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- La dapoxétine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- *Vaccinium macrocarpon*: risque de saignements en cas d'association avec un anticoagulant; risque de diminution d'efficacité des traitements immunosuppresseurs ou chimiothérapeutiques.

### Grossesse et allaitement

- *Arctostaphylos uva-ursi*, sels de citrate, tolvaptan et *vaccinium macrocarpon*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



### **Précautions particulières**

- Sels de citrate: attention chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict étant donné la teneur élevée en sodium, et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale étant donné la teneur élevée en potassium.
- Tolvaptan: contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.