

Existe-t-il des risques liés à l'utilisation de iPDE5 chez les patients cardiaques ?

David Vancraeynest

Are PDE5 inhibitors safe in patients with cardiovascular diseases?

Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) are an effective and well-tolerated first-line treatment for erectile dysfunction. Cardiovascular risk associated with the use of PDE5i appears very low, and there is no convincing evidence that PDE5i increase the risk of myocardial infarction or CV death. However, given that little clinical data exist about the prescription of PDE5i after a recent CV event, it is advised not to prescribe PDE5i during 4 to 6 weeks following the event. Moreover, PDE5i should never be prescribed in patients receiving nitrates. After the intake of sildenafil or vardenafil, at least 24 hours should elapse before using nitrates. For tadalafil, this nitrate-free period is increased to 48 hours.

KEY WORDS

Erectile dysfunction, phosphodiesterase 5 inhibitors, cardiovascular risk, nitrates

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (iPDE-5) sont efficaces, bien tolérés et constituent un traitement de première ligne de la dysfonction érectile. Les risques cardiovasculaires liés à leur utilisation sont faibles et notamment, il n'existe aucune évidence scientifique qui les relie à un risque plus élevé d'infarctus ou de décès cardiovasculaires. Puisqu'il existe peu de données concernant la prescription d'iPDE-5 après un évènement cardiovasculaire récent, il est logique de ne pas les prescrire endéans les 4 à 6 semaines qui suivent l'évènement. Enfin, les iPDE-5 ne doivent jamais être prescrits aux patients traités par dérivés nitrés. Un délai de 24 heures doit être respecté pour la prescription des dérivés nitrés aux patients qui ont pris du sildenafil ou du vardenafil. Un délai de 48 heures sera respecté pour le tadalafil.

INTRODUCTION

Les phosphodiesterases (PDEs) appartiennent à une famille d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse des nucléotides monophosphates, le cAMP et le cGMP dans leur forme 5' monophosphates correspondantes. Il existe une multitude de PDEs. Cependant, la recherche scientifique et médicale s'est surtout focalisée sur la PDE-5 pour sa spécificité à catalyser l'hydrolyse du cGMP. La PDE-5 est exprimée dans différents tissus, notamment les corps caverneux, mais aussi la circulation systémique et pulmonaire, le myocarde, le muscle ou encore les plaquettes sanguines (1). Le cGMP est un puissant vasodilatateur. L'inhibition de l'action de la PDE-5 prévient donc la dégradation du cGMP, augmente sa concentration tissulaire et sa durée d'action. Exploiter les inhibiteurs de la PDE-5 a donc suscité un espoir considérable dans le traitement de certaines maladies cardiovasculaires. Les premiers essais du sildenafil chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ont été décevants. Par contre, les effets surprenants et bénéfiques sur la fonction érectile qui nécessite une vasodilatation artérielle et une relaxation de la musculature lisse intracaverneuse ont attiré l'attention des chercheurs. En 1998, la FDA approuve l'utilisation du sildenafil dans le traitement de la dysfonction érectile. Plus tard, deux autres inhibiteurs de la PDE-5 (iPDE-5), le vardenafil et le tadalafil seront approuvés dans la même indication thérapeutique.

La dysfonction érectile est aujourd'hui considérée comme une maladie vasculaire. Sa prévalence dépend de l'âge et est associée à l'athérosclérose coronarienne, l'artérite périphérique, le diabète, le tabac, l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire et l'insuffisance cardiaque. La dysfonction endothéliale et l'inflammation systémique subclinique constituent une base physiopathologique commune à la dysfonction érectile et à l'athérosclérose (2). L'association entre la dysfonction érectile et l'athérosclérose impliquent également une interaction possible entre leurs traitements respectifs et en particulier l'interaction entre les iPDE-5 et les médicaments vasodilatateurs.

Dans ce cours article, les risques et les potentiels bénéfiques des iPDE-5 seront abordés et un focus particulier sera mis sur l'utilisation des iPDE-5 avec les dérivés nitrés et d'autres médicaments fréquemment utilisés par le cardiologue, comme par exemple le nebivolol.

LES RISQUES ET BÉNÉFICES DES IPDE-5 DANS LES MALADIES CARDIAQUES ET VASCULAIRES

L'ATHÉROSCLÉROSE

Les maladies cardiovasculaires sont toujours responsables d'un pourcentage élevé de décès en Europe et leur prévalence reste élevée dans les pays occidentaux (3). C'est pourquoi, elles ont reçu une attention particulière sur les possibles conséquences de la prescription des iPDE-5 sur l'expression clinique ou les complications de la maladie. Sur un modèle animal de lapin, la prescription de vardenafil 30 minutes avant un épisode d'occlusion

coronaire s'est accompagnée d'une diminution de la taille de l'infarctus (4). Les iPDE-5 ont montré un effet bénéfique sur la diminution de la pression artérielle et sur l'amélioration de la fonction endothéliale. Il est également établi que la prescription d'un iPDE-5 s'accompagne d'une amélioration de la réserve coronaire et améliore le seuil ischémique chez les patients coronariens (5, 6). Le profil de tolérance des iPDE-5 est excellent dans cette population et les interactions avec les autres médicaments (béta-bloquant, aspirine et statine) sont minimales à l'exception des dérivés nitrés. Nous y reviendrons. Les iPDE-5 n'augmentent pas le risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou de décès cardiovasculaire. Ceci a été démontré par des méta-analyses d'études randomisées et par des analyses post-marketing portant sur plusieurs milliers de patients (7, 8). Une question importante et fondamentale à se poser est de savoir si le traitement de la dysfonction érectile par les iPDE-5 peut avoir un impact favorable sur le risque cardiovasculaire. Après tout, le sildenafil a été développé dans un but thérapeutique cardiovasculaire. Les données sont limitées pour répondre à cette question. Malgré tout, une tendance en faveur d'une diminution de la mortalité cardiovasculaire a été montrée dans une population de patients diabétiques porteurs d'une coronaropathie asymptomatique et traités par iPDE-5. Le faible nombre de patients n'a cependant pas permis de conclusion définitive (9).

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La dysfonction érectile concerne 15 à 46% des patients hypertendus. La dysfonction endothéliale est une nouvelle fois à la base physiopathologique des 2 maladies. Outre l'hypertension artérielle, la dysfonction érectile est aussi une complication fréquente du traitement anti-hypertenseur. Parmi les anti-hypertenseurs associés à la dysfonction érectile, on retrouve les diurétiques, les antagonistes de l'aldostérone, les Béta-bloquants et les anti-hypertenseurs centraux. Par contre, les autres classes couramment utilisées, les anticalciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine sont rarement impliqués (1). Les iPDE-5 sont-ils risqués ou responsables d'effets secondaires chez les patients hypertendus ? Il semblerait que leur prescription puisse se faire en toute sécurité. Ceci a été bien démontré par des études et méta-analyse évaluant les effets du sildenafil et du tadalafil en combinaison avec un ou plusieurs antihypertenseurs. Les auteurs ont montré un faible impact sur la pression artérielle et aucune syncope ou épisode d'hypotension orthostatique n'ont été déplorées (10, 11).

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prévalence de l'insuffisance cardiaque ne cesse d'augmenter et le vieillissement de la population contribue indiscutablement à cette véritable épidémie. La dysfonction érectile est fréquente chez le patient en insuffisance cardiaque et pourtant il existe toujours

parmi la communauté médicale une peur vis-à-vis de la prescription d'iPDE-5. Pourtant, les données scientifiques soutiennent que le sildénafil à la dose de 3x25 mg s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque à l'effort et d'une amélioration de la capacité physique des patients dont la fraction d'éjection est sévèrement diminuée (12). Il est intéressant de constater que ces données ont été obtenues chez des patients par définition poly-traités dont la plupart bénéficiaient d'un traitement d'insuffisance cardiaque associant un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion. La prescription de sildénafil dans cette population de malades s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie et le traitement serait également responsable d'une diminution du nombre d'hospitalisations (13, 14). L'un des mécanismes physiopathologiques par lequel les iPDE-5 seraient responsables d'une amélioration de l'état clinique du patient serait que le stress oxydatif augmente l'expression de la phosphodiéstrase-5 dans le myocarde défaillant. Ceci a été démontré aussi bien dans un modèle de souris que chez l'homme (15). Les iPDE-5 constituent donc une voie thérapeutique intéressante dans l'insuffisance cardiaque. Il faut cependant nuancer le propos et tempérer l'enthousiasme puisqu'aucune étude randomisée n'a à ce jour montré de bénéfices sur la mortalité. Les effets secondaires liés à l'utilisation des iPDE-5 chez les insuffisants cardiaques semblent limités bien que la tolérance n'ait pas été évaluée sur un très grand nombre de patients. Le bon sens clinique et le principe de précaution incitent à la prudence et la prescription des iPDE-5 chez l'insuffisant cardiaque ne lui sera proposée pour une dysfonction érectile qui si sa tension artérielle est supérieure à 90/50 mmHg et s'il présente un état clinique stable.

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Cette maladie chronique et progressive se caractérise par un remodeling des petites artères pulmonaires qui s'accompagne d'une hypertension artérielle pulmonaire évoluant vers une hypertrophie puis une défaillance du ventricule droit. Le taux de mortalité lié à cette maladie est important. Elle est aussi associée à de la dysfonction érectile et le traitement par iPDE-5 améliore tant le statu clinique lié à la maladie pulmonaire que la dysfonction érectile (1). Les 3 iPDE-5 sont approuvés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (16) et leur profil de tolérance est excellent dans cette population fragile.

QUID DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ?

LES DÉRIVÉS NITRÉS

Les patients qui souffrent d'une cardiopathie ischémique sont souvent polymédiqués. Leur traitement de base comporte régulièrement une petite dose d'aspirine, une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un bêtabloquant. Parfois, mais pas de façon systématique, des dérivés nitrés peuvent être ajoutés à leur traitement.

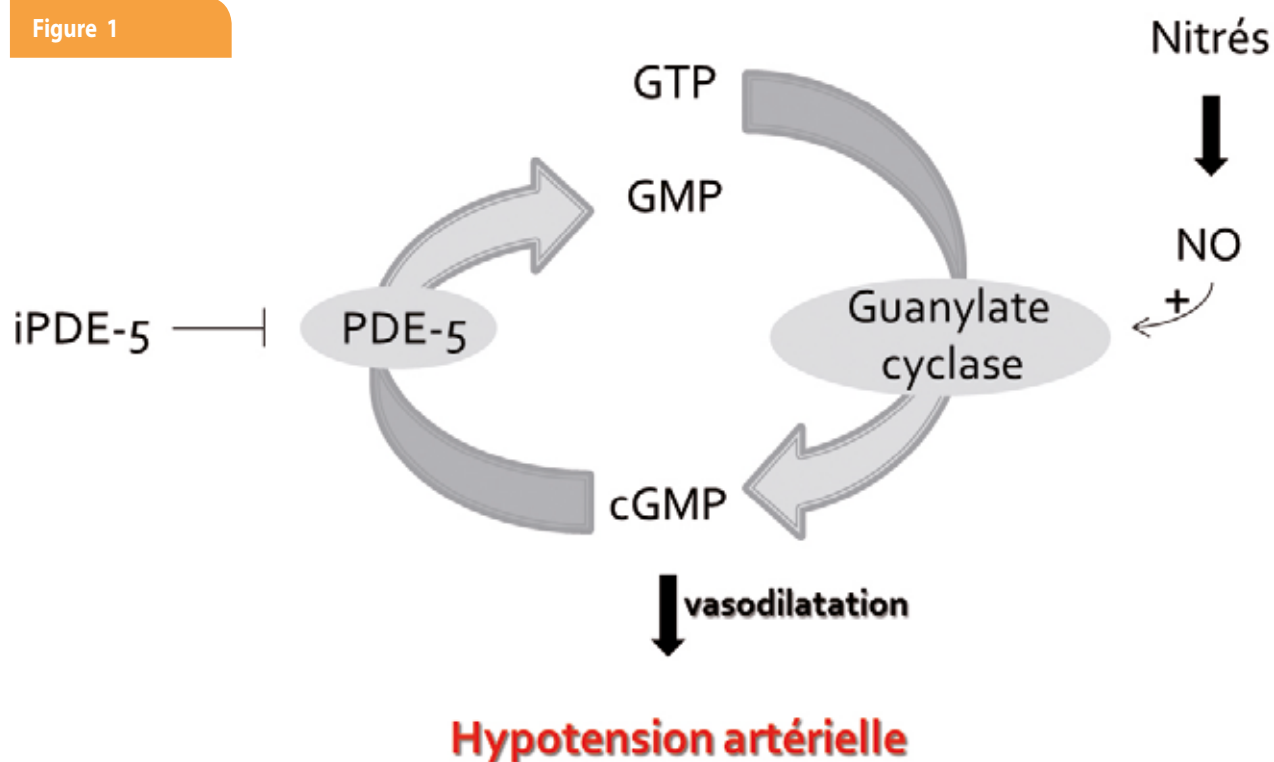
Parce qu'ils agissent rapidement (<1 à 3 minutes), les dérivés nitrés oraux (comprimés ou spray sublingual) sont utilisés pour soulager ou parfois prévenir une crise d'angine de poitrine liée aux efforts physiques. Les dérivés nitrés à longue durée d'action sous forme de patch ou forme orale retard, sont quant à eux utilisés en principe chez les patients qui gardent un angor qui ne peut être complètement soulagé par une procédure de revascularisation. Enfin, Les dérivés nitrés intraveineux sont encore fréquemment utilisés en salle d'urgence pour soulager les symptômes thoraciques liés à un infarctus du myocarde, un angor instable ou à une insuffisance cardiaque aiguë. La co-administration de dérivés nitrés et d'un iPDE-5 contribue à augmenter le c-GMP, ce qui peut entraîner une vasodilatation importante, imprévisible et peut conduire à une hypotension symptomatique (figure. 1).

L'association de ces deux médicaments a même conduit au décès de quelques patients. Les guidelines recommandent donc clairement de ne pas administrer les iPDE-5 chez les patients cardiaques qui sont traités par dérivés nitrés. Ils recommandent également de ne pas administrer de dérivés nitrés dans les 24 heures qui suivent l'administration de sildénafil ou de vardenafil. Un délai de 48 heures doit être respecté pour le tadalafil (17, 18). La prise en charge actuelle de la cardiopathie ischémique fait de moins en moins appel à la prescription chronique de dérivés nitrés et dans la majorité des cas, le traitement par dérivés nitrés pourra être interrompu. C'est pourquoi, ensemble, le médecin généraliste, l'urologue et le cardiologue trouveront une solution pour que le patient cardiaque qui présente une dysfonction érectile puisse bénéficier d'un iPDE-5. La prescription sera dans tous les cas progressive en commençant par les dosages les plus faibles.

LE NEBIVOLOL

Le nebivolol est un bloqueur sélectif des récepteurs β_1 et possède des propriétés de libération endothélium-dépendante de NO. Contrairement aux autres bêtabloquants, le nebivolol qui est indiqué dans la prise en charge du patient coronarien et hypertendu cause moins de dysfonction érectile. Compte tenu de ses propriétés vasodilatatrices, se pose par contre la question potentielle du risque d'hypotension artérielle sévère s'il est associé aux iPDE-5. Les données sont relativement limitées mais il semblerait qu'in vitro le sildénafil n'augmenterait pas les effets vasodilatateurs du nebivolol (19). En appliquant le principe de précaution, les iPDE-5 peuvent être prescrits aux patients traités par nebivolol.

Figure 1



Mécanisme de l'interaction entre les iPDE-5 et les dérivés nitrés. Les dérivés nitrés produisent du NO qui stimule la guanylate cyclase à catalyser la production de Guanosine MonoPhosphate cyclique (cGMP) à partir de la Guanosine Triphosphate (GTP), résultant en une vasodilatation. Les iPDE-5 bloquent la dégradation de cGMP en GMP, prolongeant la durée d'action du cGMP et potentialisant ainsi les effets du NO avec les risques d'hypotension artérielle qui peuvent en résulter.

CONCLUSIONS

Les iPDE-5 sont efficaces, bien tolérés et constituent un traitement de première ligne de la dysfonction érectile. Les risques cardiovasculaires liés à leur utilisation sont faibles et notamment, il n'existe aucune évidence scientifique qui les relie à un risque plus élevé d'infarctus ou de décès cardiovasculaires. Les caractéristiques biochimiques des iPDE-5 en font même des traitements potentiels de toute une série de maladie cardiovasculaire comme l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle pulmonaire. Puisqu'il existe peu de données concernant la prescription d'iPDE-5 après un évènement cardiovasculaire récent (épisode d'insuffisance cardiaque aigue, accident vasculaire cérébral ou infarctus), il est logique de ne pas les prescrire endéans les 4 à 6 semaines qui suivent l'évènement, le temps que

la situation clinique se stabilise et que les traitements prescrits à visée cardiaque soient bien tolérés. Enfin, les iPDE-5 ne doivent jamais être prescrits aux patients traités par dérivés nitrés. Un délai de 24 heures doit être respecté pour la prescription des dérivés nitrés aux patients qui ont pris du sildenafil ou du vardenafil. Un délai de 48 heures sera respecté pour le tadalafil. Dans la vaste majorité des cas, un traitement chronique par dérivé nitrés pourra être interrompu chez les patients coronariens avec dysfonction érectile pour qu'ils puissent bénéficier d'un iPDE-5. Dans les cas difficiles, cette question doit faire l'objet d'un débat entre le médecin généraliste, l'urologue et le cardiologue traitant.

RÉFÉRENCES

1. Chrysant SG. Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:475-83.
2. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034-46.
3. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – Epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
4. Salloum FN, Ockaili RA, Wittkamp M, Marwaha VR, Kukreja RC. Vardenafil: a novel type 5 phosphodiesterase inhibitor reduces myocardial infarct size following ischemia/reperfusion injury via opening of mitochondrial K_{ATP} channels in rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40:405-11.
5. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, 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;40:2006-12.
6. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of Sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-6.
7. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martine-Morales A, raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010;64:240-55.
8. Van Ahlen H, Zumbé J, Stauch K, Hanisch JU. The real-life safety and efficacy of vardenafil (REALISE) study: results in men from Europe and overseas with erectile dysfunction and cardiovascular or metabolic conditions. *J Sex Med* 2010;7:3161-9.
9. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease. A potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2040.
10. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil study group. *Am J Hypertens*. 2001; 14:70-3.
11. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):47M-57M.
12. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116:1555-62.
13. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure : a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:444-53.
14. Cvelich RG, Roberts SC, Brown JN. Phosphodiesterase type 5 as adjunctive therapy in the management of systolic heart failure. *Ann Pharmacother* 2011;45:1551-8.
15. Lu Z, Xu X, Hu X, Lee S, Traverse JH, Zhu G, et al. Oxidative stress regulates left ventricular PDE5 expression in the failing heart. *Circulation*. 2010; 121:1474-83.
16. Galiè et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
17. Levine GN et al. Sexual activity and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058-72.
18. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, Mitchell MI, Denne J, Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1855-60.
19. Rosenkranz S, Brixius K, Halbach R, Diedrichs H, Schwinger RHG. Phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil citrate does not potentiate the vasodilative properties of nebulolol in rat aorta. *Life Sci* 2006;78:1103-7.

CORRESPONDANCE

Pr. DAVID VANCRAEYNEST, MD, PhD

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

E-mail : david.vancraeynest@uclouvain.be