

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## La dysfonction endothéliale et le trouble de l'érection : mécanismes communs, traitement commun

JUAN CARLOS MONGE, M.D.

La dysfonction endothéliale, considérée par de nombreux professionnels de la santé comme étant à la base des maladies vasculaires athéroscléreuses, a de nombreux facteurs de risque en commun avec le trouble de l'érection. En outre, ces deux affections se manifestent souvent chez les mêmes patients. Un mécanisme commun qui peut expliquer la coexistence de ces deux affections apparemment différentes est la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), une petite molécule instable qui est à l'origine de nombre des fonctions normales de l'endothélium. Le NO est également responsable des changements vasomoteurs d'origine neuronale au niveau du corps caverneux, qui est à la base de l'érection pénienne. Un stress oxydatif accru non seulement rend le NO inactif, mais peut également entraîner la formation de produits potentiellement toxiques par le biais de la réaction des radicaux libres avec le NO. Par conséquent, il est important de maîtriser les facteurs de risque communs, étant donné que cela peut réduire les accidents cardiovasculaires et améliorer la fonction érectile. En outre, la maîtrise des facteurs de risque peut augmenter la possibilité de reprendre sans danger une vie sexuelle active chez les patients atteints de coronaropathie, bien que cela doive être démontré dans des études randomisées bien conçues. La plupart des patients atteints de maladie cardiaque dont les risques sont correctement stratifiés et qui reçoivent un traitement approprié, peuvent reprendre une vie sexuelle active sans risque, et nombre d'entre eux qui présentent également un trouble de l'érection peuvent recevoir des traitements de première ligne, comprenant les inhibiteurs de la phospho-diesterase-5, tels que le sildénafil. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les travaux de recherche établissant un lien entre la dysfonction endothéliale et le trouble de l'érection et évaluons le traitement des patients.

En octobre 1998, certains des médias nationaux et internationaux les plus importants ont annoncé que le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine avait été décerné à trois chercheurs américains pour « la découverte du principe du Viagra ». Le jour suivant, certains organismes d'information locaux d'importance secondaire avaient transformé cette nouvelle en annonçant : « Le Prix Nobel de Médecine est décerné pour les découvertes liées au Viagra ». Il n'est pas surprenant que les médias aient si rapidement établi le lien entre les découvertes de Furchgott, Ignarro et Murad qui leur ont valu le Prix Nobel et le sildénafil, le nouveau traitement du trouble de l'érection, étant donné l'intérêt considérable que la commercialisation du sildénafil a suscité chez les médias et le public. Cependant, les découvertes qui ont valu le Prix Nobel à leurs auteurs – en commençant par la description par Furchgott d'un facteur endothélial de relaxation amenant une dilatation vasculaire (EDRF) – étaient en fait liées à une simple molécule appelée le monoxyde d'azote (NO). Mis à part le fait que le NO est le principe biologique responsable de l'activité du EDRF, il est également, parmi d'autres fonctions, le médiateur physiologique de l'érection pénienne<sup>1-5</sup>.

Les médias, qui recherchaient des titres sensationnels, avaient raison d'avoir peut-être fortuitement établi un lien entre la dysfonction endothéliale et le trouble de l'érection. Furchgott a découvert ce premier trouble lorsqu'il a observé que les artères dénudées de l'endothélium se contractaient en réponse à l'acétylcholine, alors que les artères normales se dilataient. La dysfonction endothéliale est causée par une diminution de la biodisponibilité du NO endothélial, et le trouble de l'érection est également très souvent causé par une diminution du NO d'origine endothéliale ou neuronale. Par conséquent, les deux affections ont les mêmes mécanismes et dans de nombreux cas, les mêmes facteurs de risque. Il est raisonnable de supposer que la prise en compte des mécanismes communs et la modification des facteurs de risque communs peuvent être indiqués dans le traitement des patients atteints de trouble de l'érection.

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Wayne Batchelor, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David Fitchett, MD  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart J. Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Anatoly Langer, MD (rédacteur)  
Gordon W. Moe, MD  
Juan Carlos Monge, MD  
David Newman, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 9-004, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement  
celles des membres de la division. Publié grâce  
à des subventions sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



## Le monoxyde d'azote : un médiateur biologique clé

Le monoxyde d'azote est un gaz volatile formé pendant la conversion de la L-arginine en L-citrulline par une enzyme appelée NO-synthase. Il existe trois isoformes de NO-synthase :

- La NO-synthase endothéliale (eNOS) est exprimée principalement, mais non exclusivement, dans les cellules endothéliales et cette expression est un signe de santé endothéliale.
- La NO-synthase cérébrale ou neuronale (bNOS) est exprimée dans les tissus nerveux périphériques et centraux, y compris les nerfs caverneux.
- La NO-synthase inductible (iNOS); son expression peut être induite dans les macrophages et d'autres types de cellules en réponse à l'infection ou l'inflammation.

Le NO est une molécule plutôt instable et de courte durée de vie qui agit localement, près des cellules qui le produisent. Après sa sécrétion, il peut suivre l'une des trois directions suivantes. Tout d'abord, il peut agir sur la guanylyl-cyclase située dans une cellule cible pour produire le GMP cyclique, et si la cellule cible est une cellule musculaire lisse vasculaire, cela entraîne la vasodilatation. Ensuite, il peut être exposé à l'hémoglobine et être inactivé. Enfin, il peut réagir avec les radicaux libres, tels que le superoxyde, entraînant non seulement son inactivation, mais également la formation de composés potentiellement toxiques, tels que le peroxy-nitrite.

## Le stress oxydatif – un élément commun de la dysfonction endothéliale et de certaines formes de trouble de l'érection

Un stress oxydatif accru est présent dans tous les facteurs de risque cardio-vasculaire communs associés à la dysfonction endothéliale, tels que le diabète sucré, l'hyperlipidémie, l'hypertension ou le tabagisme. En fait, la production de superoxyde est accrue dans ces conditions et entraîne l'inactivation du NO et la production de peroxy-nitrite. Des études expérimentales ont démontré que les facteurs de risque cardio-vasculaire augmentent la production de superoxyde dans les mêmes cellules endothéliales qui produisent le NO, entraînant une diminution immédiate de la biodisponibilité du NO, même si des quantités normales sont produites<sup>6,7</sup>. Par conséquent, la quantité de NO biologiquement actif est fonction de l'état de stress oxydatif dans l'endothélium, tout autant que de la quantité totale de NO synthétisé par la eNOS et, dans le cas du trouble de l'érection, également par la bNOS.

## La dysfonction endothéliale et le trouble de l'érection : tableaux cliniques communs

Le trouble de l'érection est occasionnellement le premier symptôme de diverses affections caractérisées par la dysfonction endothéliale (p. ex. le diabète sucré, la coronaropathie, l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie). À titre d'exemple de cette association, une étude récente a évalué l'incidence des anomalies lipidiques et de l'insuffisance artérielle pénienne chez des hommes présentant un trouble de l'érection et aucune autre anomalie vasculaire connue. Cette étude a été menée auprès de 57 hommes s'étant présentés dans une clinique sur une période de trois mois pour un trouble de l'érection et n'ayant pas d'antécédents de cardiopathie, de diabète, d'hypertension, d'hyperlipidémie, de maladie vasculaire périphérique ou d'accident cérébro-vasculaire. Les patients ont été évalués sur la base d'un bilan lipidique à jeun et d'une échographie Doppler du pénis

visant à évaluer le flux sanguin. Les patients ont été divisés en deux groupes : taux de cholestérol normal (cholestérol total < 5,2 mmol/L) comprenant 40 % des patients ou taux de cholestérol anormal (60 % des patients). Dans le groupe de patients présentant un taux de cholestérol anormal, 91 % présentaient des signes d'affection artérielle pénienne visibles au Doppler, une constatation faite également chez 83 % des patients dans le groupe présentant un taux de cholestérol normal. Cependant, près de 90 % des patients dont l'examen Doppler était anormal et dont le taux de cholestérol total était normal présentaient un taux de cholestérol-LDL au-dessus du taux cible recommandé de 2,5 mmol/L pour les patients atteints de coronaropathie<sup>8</sup>.

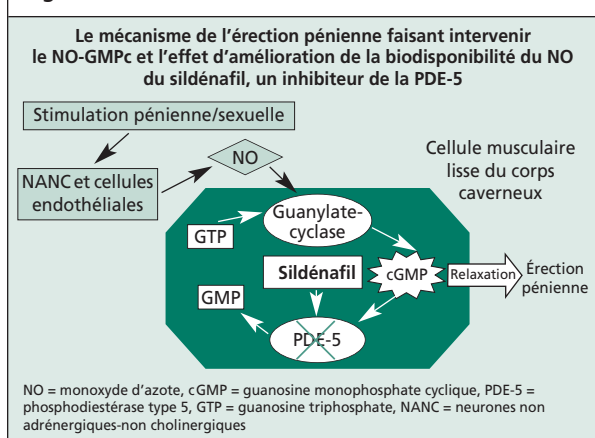
Une autre étude a évalué la relation existant entre la gravité de la coronaropathie et le trouble de la fonction érectile chez 40 hommes âgés de 40 à 73 ans, subissant une angiographie coronarienne afin que l'on évalue les symptômes de cardiopathie ischémique. Les patients ont rempli un questionnaire standardisé sur la fonction sexuelle et les facteurs de risque cardiovasculaire ont été documentés. Les hommes présentant une coronaropathie bitronculaire ou tritronculaire ont eu des érections significativement moins nombreuses pendant une période de 30 jours et ont obtenu des scores moins élevés à l'indice de fermeté de l'érection que les hommes présentant une atteinte monotonculaire. Cette étude a également confirmé que les patients diabétiques ont obtenu des scores significativement moins bons aux deux paramètres que les patients non diabétiques<sup>9</sup>.

Le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire présents chez les hommes consultant en raison d'un trouble de l'érection a fait l'objet d'une autre étude. Le chercheur a évalué les résultats de l'épreuve d'effort cardio-vasculaire, de l'analyse du profil des risques et de l'angiographie coronarienne (qui n'a pas été effectuée chez tous les sujets) chez 50 hommes asymptomatiques présentant un trouble de l'érection que l'on pensait être d'origine vasculaire. Quatre-vingt pour cent des sujets présentaient plusieurs facteurs de risque, comprenant le tabagisme (80 %) et un taux de cholestérol total > 5,2 mmol/L (70 %). L'épreuve d'effort progressif était positive chez 28 des 50 patients et après l'épreuve, une angiographie coronarienne a été effectuée chez 20 d'entre eux, révélant une atteinte grave du tronc de l'artère coronaire gauche ou une atteinte tritronculaire chez 6 patients, une atteinte bitronculaire chez 7 patients et une atteinte monotonculaire chez 7 patients. Cette étude démontre la prévalence élevée des facteurs de risque cardiaque et une coronaropathie importante chez des hommes ne présentant aucun autre symptôme qu'un trouble de l'érection<sup>10</sup>. Cette observation s'explique probablement par le mécanisme commun à la base de la dysfonction endothéliale et du trouble de l'érection d'origine vasculaire, à savoir la biodisponibilité réduite du NO.

## Mécanisme de l'érection pénienne

Les impulsions neuronales résultant de la stimulation sexuelle entraînent la libération de NO par la bNOS située dans les nerfs caverneux non adrénergiques et non cholinergiques. De même, les nerfs cholinergiques libèrent de l'acétylcholine qui agit sur les récepteurs de surface des cellules endothéliales, entraînant l'activation de la eNOS et, dans l'endothélium sain, la libération d'un taux important de NO bioactif<sup>11</sup>. En présence d'un stress oxydatif accru, une grande partie du NO est inactivée; autrement, il se diffuse dans les cellules musculaires lisses trabéculaires entourant les espaces sinusoidaux et agit sur la guanylyl-cyclase. Le GMP cyclique ainsi produit entraîne le

**Figure 1 : Mécanisme d'action du sildénafil<sup>12</sup>**

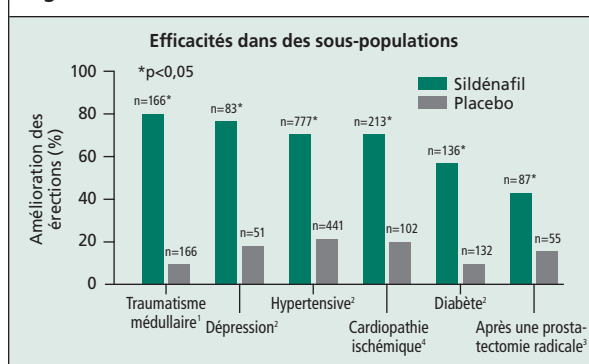


relâchement du muscle lisse, permettant un afflux de sang dans les espaces sinusoidaux et l'engorgement du pénis. La libération de la norépinéphrine à partir des nerfs adrénérgiques, associée à la libération endothéliale d'endothéline (un vasoconstricteur puissant dont la synthèse est accrue dans la dysfonction endothéliale), produisent la contraction des cellules musculaires lisses et entravent l'érection pénienne. Ces mécanismes constituent le lien commun entre la dysfonction endothéliale et le trouble de l'érection.

### La mise au point des inhibiteurs de la phosphodiésterase et le traitement du trouble de l'érection

Les phosphodiésterases sont des enzymes qui catabolisent les nucléotides cycliques, tels que le GMP cyclique. En raison des effets vasodilatateurs du GMP cyclique, on pensait que les inhibiteurs de la phosphodiésterase était une bonne cible pour la mise au point d'inhibiteurs qui en augmentant les taux de GMP cyclique, ils seraient potentiellement bénéfiques pour le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine. Le sildénafil, le premier inhibiteur de la phosphodiésterase approuvé pour le traitement du trouble de l'érection, a une forte affinité pour l'isoforme de phosphodiésterase-5 (PDE-5) qui est abondant dans le corps caverneux, mais également présent dans les plaquettes, les muscles squelettiques et les cellules musculaires lisses viscérales et vasculaires. Le sildénafil a été mis au point initialement en tant que médicament cardio-vasculaire ayant un effet potentiel antiangineux et antihypertenseur. Cependant, l'observation d'« effets secondaires » intéressants a mené à son évaluation dans le traitement du trouble de l'érection pour lequel il a été prouvé qu'il est extrêmement efficace (figure 1)<sup>12,13</sup>. Le sildénafil est un vasodilatateur léger, semblable à un nitrate de faible puissance, et n'a aucun effet cardiaque direct, étant donné l'absence de PDE-5 dans le myocarde. En soi, le sildénafil entraîne une légère réduction de 10/5 mm Hg de la tension artérielle qui n'est pas liée à la dose à l'intérieur et au-delà de la gamme posologique recommandée. Lorsqu'il est associé à d'autres antihypertenseurs, il a des effets réducteurs de la tension artérielle additifs et il faut faire preuve de prudence chez les patients prenant plusieurs agents. On observe un effet synergique particulièrement frappant lorsque le sildénafil est administré conjointement aux nitrates, que l'on explique par l'induction de la synthèse du GMP cyclique qui est le mécanisme d'action de ces agents. Ainsi, le sildénafil est absolument contre-indiqué chez les patients recevant régulièrement des nitrates par voie orale ou topique et chez ceux nécessitant des

**Figure 2 : Le sildénafil – Amélioration des érections**



- Hulting C et al. *Int J Impot Res* 1998;10(3):532.
- Price D. *Int J Impot Res* 1998;10(3):534.
- Product Monograph.
- Conti CR et al. *Am J Cardiol* 1999;83:3C-12C.

doses fréquentes de nitrates administrées par voie sublinguale pour le soulagement symptomatique de l'angine de poitrine<sup>14</sup>.

Il a été démontré que le sildénafil améliore significativement les érections chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et chez ceux présentant des facteurs de risque d'hypertension et de diabète. Il est également efficace dans le traitement du trouble de l'érection dû à des causes non vasculaires telles que la dépression, un traumatisme médullaire ou après une prostatectomie radicale (figure 2). En raison des interactions potentiellement désastreuses avec les nitrates et des effets additifs avec les antihypertenseurs, des craintes justifiées ont été émises concernant l'emploi du sildénafil chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire. Cependant, dans 53 études cliniques sur le sildénafil qui comprenaient plus de 6000 patients, on n'a pas observé une incidence accrue d'infarctus du myocarde (IM) ou de décès<sup>15</sup>. De même, dans une étude menée auprès de plus de 5000 hommes au Royaume-Uni, dans laquelle les accidents cardio-vasculaires étaient surveillés, on n'a pas observé une incidence accrue d'IM, de cardiopathie ischémique, de décès ou de mortalité totale, comparativement à la population générale du R.-U<sup>16</sup>.

### L'activité sexuelle chez les patients atteints de coronaropathie

L'activité sexuelle peut être associée à une augmentation passagère de la fréquence cardiaque de 50-60 batt./min et de la tension artérielle systolique de 50-60 mm Hg. Le risque d'IM non mortel double temporairement après des relations sexuelles, mais le risque absolu est assez faible. Chez les sujets n'étant pas atteints de maladie cardiaque, des relations sexuelles hebdomadaires n'augmenteraient le risque annuel d'IM que de 1 % à 1,01 %. Chez les sujets ayant des antécédents d'IM, les relations sexuelles doublent temporairement le risque de 10 pour un million par heure à 20 pour un million par heure. Cependant, le risque absolu demeure faible, étant donné que chez le patient présentant un risque élevé sur le plan clinique, les relations sexuelles hebdomadaires augmentent le risque d'IM de 10 % à 10,2 %<sup>17</sup>.

Afin d'évaluer si un patient atteint d'une maladie cardiaque peut reprendre une activité sexuelle, il est essentiel d'obtenir les antécédents de l'activité sexuelle qu'il peut pratiquer et de la corréler avec la dépense d'énergie nécessaire pendant les relations sexuelles. La dépense énergétique peut être exprimée en équivalents métaboliques ou MET. Un MET est la quantité d'oxygène consommée au repos, qui est de 3,5 mL/kg/minute. D'autres activités peuvent être mesurées par rapport à cette

Marche, 2 milles/h	2-3
Marche, 3 milles/h	3-3,5
Activité sexuelle*	3-5
Peinture, maçonnerie	4-5
Golf, porter des bâtons de golf	4-5
Cyclisme 10 milles/h	5-6
Jardinage, action de creuser	5-6
Cyclisme, 12 milles/h	7-8
Natation – crawl	9-10
Pelletage, 16 lb/min	9-12

\*(avec le partenaire habituel)

Pashkow and Dafoe, Eds. *Clinical Cardiac Rehabilitation*, Appendix A. ©1999.

norme. Par exemple, la marche à une vitesse de 2 milles/h nécessite 2 à 3 MET, le jardinage ou l'action de creuser nécessite 5 à 6 MET, la natation 9 à 10 MET, alors que l'activité sexuelle avec le partenaire habituel ne nécessite que 3 à 5 MET. Les relations sexuelles avec un partenaire extraconjugal ou avec un partenaire beaucoup plus jeune sont associées à un besoin énergétique significativement plus élevé et un risque plus élevé d'IM (tableau 1). Si cela est nécessaire, une épreuve d'effort peut être effectuée afin de déterminer objectivement la tolérance du patient à l'effort et la dépense énergétique en MET. Un patient qui peut parvenir à une dépense énergétique de 6 MET sur un tapis roulant (p. ex., en suivant le protocole de Bruce) sans symptômes, changements ÉCG, arythmies ou instabilité hémodynamique, peut reprendre sans danger une activité sexuelle active, sous réserve qu'il n'y ait pas d'autres contre-indications absolues.

### Le traitement du trouble de l'érection chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire

Pour établir si un patient peut recevoir un traitement avec le sildénafil, il faut déterminer le risque du patient. Le groupe consensuel de Princeton aux États-Unis a suggéré de stratifier les patients dans les catégories à faible risque, à risque intermédiaire ou indéterminé ou à risque élevé<sup>18</sup>.

- La catégorie à faible risque comprend les sujets ne présentant pas de risque cardiaque significatif associé à l'activité sexuelle (sujets asymptomatiques ou ceux présentant moins de trois facteurs de risque cardio-vasculaire). Dans le groupe à faible risque, il y a également les patients présentant les caractéristiques suivantes : hypertension maîtrisée, angor stable léger, revascularisation coronaire qui a abouti à un succès, IM non compliqué, affection valvulaire légère et insuffisance cardiaque de la classe I de la NYHA. Les patients dans la catégorie à faible risque ne nécessitent aucune épreuve cardiaque spéciale ou évaluation avant de reprendre une activité sexuelle ou de commencer un traitement pour le trouble de l'érection. Toutes les modalités thérapeutiques de première ligne, y compris le sildénafil, peuvent être envisagées chez ces patients.

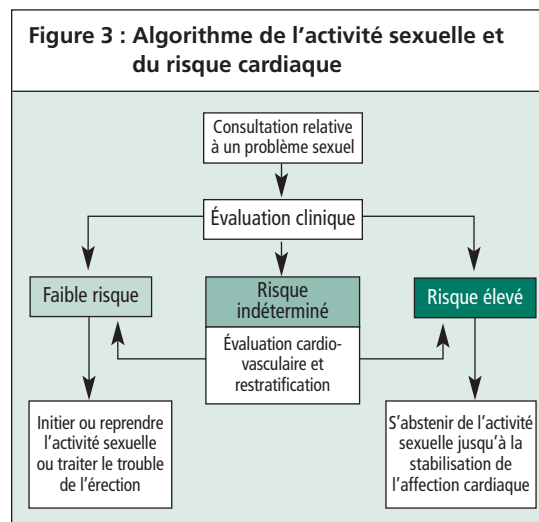
- Les sujets présentant un risque intermédiaire ou indéterminé comprennent ceux présentant  $\geq 3$  facteurs de

risque cardio-vasculaire, un angor stable modéré, un IM récent ( $> 2$ , mais  $< 6$  semaines), une insuffisance cardiaque de la classe II de la NYHA ou des manifestations importantes d'affection vasculaire non coronarienne, telles qu'une atteinte artérielle périphérique ou un accident cérébro-vasculaire. Ces patients doivent être reclassés dans les catégories à faible risque ou à risque élevé sur la base de l'épreuve cardiaque, y compris une épreuve d'effort progressif et un échocardiogramme. Dans certains cas, une consultation avec un cardiologue peut être nécessaire.

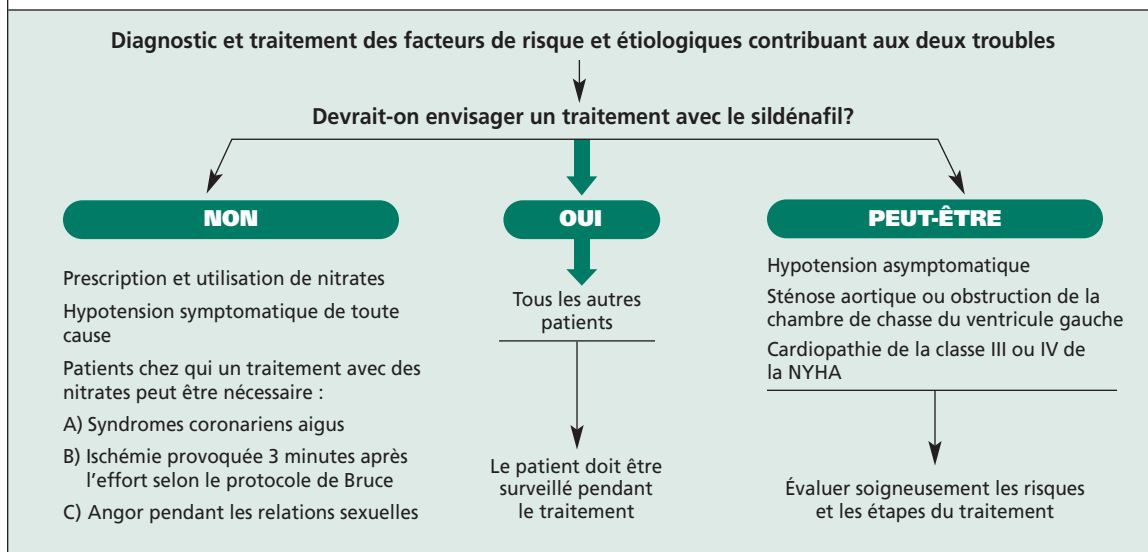
- Les patients dans la catégorie à risque élevé sont ceux qui présentent une affection cardiaque suffisamment grave ou instable pour que l'activité sexuelle puisse entraîner un risque important. Cette catégorie comprend les patients atteints d'angor instable ou réfractaire, d'hypertension non maîtrisée, d'insuffisance cardiaque de la classe III ou IV de la NYHA, d'un IM récent (délai de 2 semaines), d'arythmies à risque élevé, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou d'une autre origine, ou de cardiopathie valvulaire grave. Il faut adresser ces patients en priorité à un spécialiste des maladies cardio-vasculaires et leur activité sexuelle doit être reportée jusqu'à ce que leur affection cardiaque soit stabilisée ou traitée correctement et qu'un spécialiste indique que le patient peut à nouveau avoir des relations sexuelles en toute sécurité (figure 3).

### Le sildénafil chez le patient atteint de maladie cardio-vasculaire : position de la Fondation des maladies du cœur du Canada et de la Société canadienne de cardiologie

Ces deux organismes ont déclaré conjointement que la majorité des patients atteints de maladie cardio-vasculaire peuvent être traités avec le sildénafil excepté ceux qui prennent déjà des nitrates, sous quelque forme que ce soit. Chez les patients pour qui le traitement avec des nitrates est essentiel, il faut envisager d'autres formes de traitement du trouble de l'érection. Les patients qui reçoivent plusieurs antihypertenseurs en concomitance doivent être évalués soigneusement pour que l'on s'assure qu'ils ne souffrent pas d'hypotension symptomatique. La recommandation selon laquelle les facteurs de risque et étiologiques contribuant aux maladies cardio-vasculaires et au trouble



**Figure 4 : Arbre décisionnel pour le traitement des patients atteints de maladie cardio-vasculaire et de trouble de l'érection avec le sildénafil<sup>19</sup>**



de l'érection doivent être diagnostiqués et traités est d'un grand intérêt<sup>19</sup>. Il peut s'avérer que les auteurs de cette recommandation aient fait preuve d'une prévoyance remarquable. Bien que l'hypothèse selon laquelle le traitement de la dysfonction endothéliale améliore également la fonction érectile doive être étudiée dans des études randomisées et contrôlées, elle est fortement plausible sur le plan biologique. Comme nous l'avons vu ci-dessus, le traitement des facteurs de risque ou des étiologies de la dysfonction endothéliale causerait une réduction du stress oxydatif et une augmentation de la biodisponibilité du NO, entraînant, théoriquement, une augmentation de l'efficacité d'un agent tel que le sildénafil. Le traitement des facteurs de risque de dysfonction endothéliale avec des agents tels que les statines ou les inhibiteurs de l'ECA réduirait pour le moins le risque d'accidents coronariens et rendrait plus sûr le traitement du trouble de l'érection et la reprise de l'activité sexuelle.

Dans les recommandations canadiennes, on ne devrait pas envisager un traitement avec le sildénafil chez les patients à qui l'on a prescrit et qui utilisent des nitrates. En outre, le sildénafil doit être évité chez les patients chez qui un traitement avec des nitrates peut être nécessaire, comme les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, d'ischémie provoquée 3 minutes après l'effort selon le protocole de Bruce et chez les patients souffrant d'angor pendant les relations sexuelles. Une exception potentielle qui a été examinée avec beaucoup de précaution sont les patients qui prennent des nitrates uniquement de façon très sporadique. Une règle pratique chez ces patients est de ne pas utiliser le sildénafil pendant les 24 heures suivant le traitement avec des nitrates et inversement, il faut éviter absolument de prendre des nitrates pendant les 24 heures suivant la prise du sildénafil. Les patients atteints d'hypotension symptomatique de toute étiologie ne peuvent recevoir un traitement avec du sildénafil.

Chez les patients atteints d'hypotension asymptomatique, de sténose aortique ou d'obstruction de la chambre

de chasse du ventricule gauche ou chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque, on peut envisager un traitement avec le sildénafil après une évaluation soignée du risque et l'établissement d'un traitement approprié. On considère que tous les autres patients atteints d'une affection cardio-vasculaire peuvent recevoir un traitement du trouble de l'érection avec le sildénafil, mais il est important de souligner qu'une surveillance étroite de ces patients doit être poursuivie ou intensifiée après l'instauration du traitement (figure 4).

### Conclusion

En résumé, la biodisponibilité du NO est à la base de la fonction érectile et endothéliale, ce qui pourrait expliquer pourquoi le trouble de l'érection et les maladies cardio-vasculaires ont tant de facteurs de risque en commun. Les patients qui manifestent initialement un trouble de l'érection peuvent présenter des facteurs de risque d'affection vasculaire athéroscléreuse, tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension ou le diabète, qui n'ont pas été identifiés antérieurement. Le traitement des affections sous-jacentes communes aux deux troubles doit être institué chez les patients appropriés, afin d'améliorer la fonction endothéliale et la biodisponibilité du NO. L'activité sexuelle implique habituellement une dépense d'énergie légère à modérée, qui ne présente aucun risque chez de nombreux patients atteints de maladie cardiaque. Il est important de stratifier les patients par risque et de traiter les causes de la cardiopathie structurelle pouvant être corrigées ou d'optimiser le traitement médical avant de reprendre toute activité sexuelle. La plupart des patients atteints de maladie cardiaque ainsi stratifiés et traités peuvent être des candidats au traitement du trouble de l'érection avec un inhibiteur de la PDE tel que le sildénafil ou d'autres traitements de première ligne. Chez les patients qui nécessitent un traitement avec des nitrates ou plusieurs antihypertenseurs, d'autres modalités thérapeutiques peuvent être envisagées.

## Références

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288 (5789):373-376.
2. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987;61 (6):866-879.
3. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326(2):90-94.
4. Katsuki S, Arnold W, Mittal C, Murad F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1977;3(1):23-35.
5. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327(6122):524-526.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87(10):840-844.
7. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):383-389.
8. Billups K, Friedrich S. Fasting lipids in men presenting with erectile dysfunction and no other medical problems. *J Urol* 2000;16(Suppl):147. Abstract 655.
9. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997;9(3):123-126.
10. Pritzker MR. *Circulation* 1999;100(suppl1):I-711.
11. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342(24):1802-1813.
12. Zusman RM. Cardiovascular data on sildenafil citrate: introduction. *Am J Cardiol* 1999;83(5A):1C-2C.
13. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999;83(5A):35C-44C.
14. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(1):273-282.
15. Osterloh IH, Collins M, Wicker P, Wagner G. Sildenafil citrate (VIAGRA): overall safety profile in 18 double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;102:3-5.
16. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001;322(7287):651-652.
17. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996;275(18):1405-1409.
18. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(2):175-181.
19. A statement on the use of sildenafil in the management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. Heart and Stroke Foundation of Canada. Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 1999;15(4):396-399.

## Résumé présentant un intérêt

### Le sildénafil par voie orale est un vasodilatateur pulmonaire spécifique et efficace chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

MICHELAKIS ED, TYMCHAK W, LIEN D, DASILVA L, HASHIMOTO K, ARCHER SL. EDMONTON, ALBERTA

**Renseignements généraux :** Le pronostic chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire sévère est médiocre. Afin de déterminer le pronostic et de guider le traitement chronique, l'essai d'un vasodilatateur pulmonaire sélectif, habituellement le monoxyde d'azote inhalé (INO), est effectué pendant le cathétérisme cardiaque. Nous avons émis l'hypothèse que le sildénafil par voie orale, un inhibiteur de la phosphodiesterase V, offre une alternative sûre et efficace au INO.

**Méthodologie :** Nous avons étudié 12 patients consécutifs (moyenne  $\pm$  ÉT, âgés de  $43 \pm 2$  ans, 8 femmes) référés pendant un an pour une greffe cœur-poumon éventuelle ou pour un traitement médical. Tous

les patients à l'exception de un appartenaient à la classe fonctionnelle IV. Les sujets étaient atteints d'hypertension pulmonaire primitive (8), d'hypertension artérielle pulmonaire (2) ou d'hypertension pulmonaire secondaire (2). L'hémodynamique et les taux sériques de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) ont été mesurés au départ et lors de l'effet maximal de l'INO (80 ppm), du sildénafil (75 mg) ou de l'association de ces médicaments.

**Résultats :** La diminution de la résistance vasculaire pulmonaire était similaire avec l'INO ( $-20 \pm 6\%$ ) et le sildénafil ( $-25 \pm 3\%$ ), alors que le sildénafil + l'INO était plus efficace que l'INO seul ( $-32 \pm 5\%$ ,  $P < 0,03$ ). Le sildénafil et le sildénafil + l'INO ont augmenté le débit cardiaque ( $15 \pm 6$  et  $15 \pm 4\%$ , respectivement), alors que cela n'était pas le cas avec l'INO ( $0,3 \pm 3\%$ ,  $P < 0,003$ ). L'INO a augmenté la pression capillaire bloquée, alors que le sildénafil a eu tendance à la réduire ( $+17 \pm 7$  vs  $-9 \pm 8\%$ ,  $P < 0,001$ ). La tension artérielle systolique était similaire parmi les groupes et n'a pas diminué avec le traitement. Les taux de GMPc ont augmenté de la même manière avec l'INO et le sildénafil et leur association a entraîné une plus grande augmentation du taux de GMPc ( $P < 0,05$ ).

**Conclusion :** Le sildénafil, à raison d'une dose orale unique, est un vasodilatateur pulmonaire aussi efficace et sélectif que l'INO. Le sildénafil peut être supérieur à l'INO car il entraîne une plus grande augmentation du débit cardiaque et n'augmente pas la pression capillaire bloquée. Des études sont nécessaires pour établir si le sildénafil peut être efficace à long terme.

Réunion annuelle de l'American College of Cardiology Annual Meeting. Atlanta, Géorgie. 18 mars 2002. Résumé 1081-81.

## Réunions scientifiques à venir

15 au 18 mai 2002

### 17<sup>e</sup> réunion scientifique de l'American Society of Hypertension

New York, NY

Renseignements : Tél. : 212-644-0650

Fax : 212-644-0656

Courriel : ash@ash-us.org

26 au 30 octobre 2002

### Canadian Cardiovascular Congress 2002

Edmonton, Alberta

Renseignements : Melle Stéphanie Mutschler

Tél. : (613) 569-3407, poste 402

Courriel : meetings@ccs.ca

Site web : www.cardiocongress.org

13 au 20 novembre 2002

### Réunions scientifiques 2002 de l'American Heart Association

Chicago, IL

Renseignements : Tél. : 214-706-1543

Fax : 214-706-5262

Courriel : sessions@heart.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.