

EFFETS VASCULAIRES NON ERECTILES des INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE 5

**JIFA - Paris - Janvier 2012
Séance commune SFA-SFMS**

Dr Ch. BONNIN* – Dr P. BOUILLY**

* Médecin Vasculaire – Nice

** Médecin vasculaire, Sexologue – Cergy Pontoise

La phosphodiesterase 5, une isoenzyme ubiquitaire

✓ PAROIS VASCULAIRES

ARTERES PERIPHERIQUES

CORONAIRES

VEINES

✓ FIBRES MUSCULAIRES

SQUELETTIQUE

(MYOCARDE, VG)

TRACHEE

VISCERES

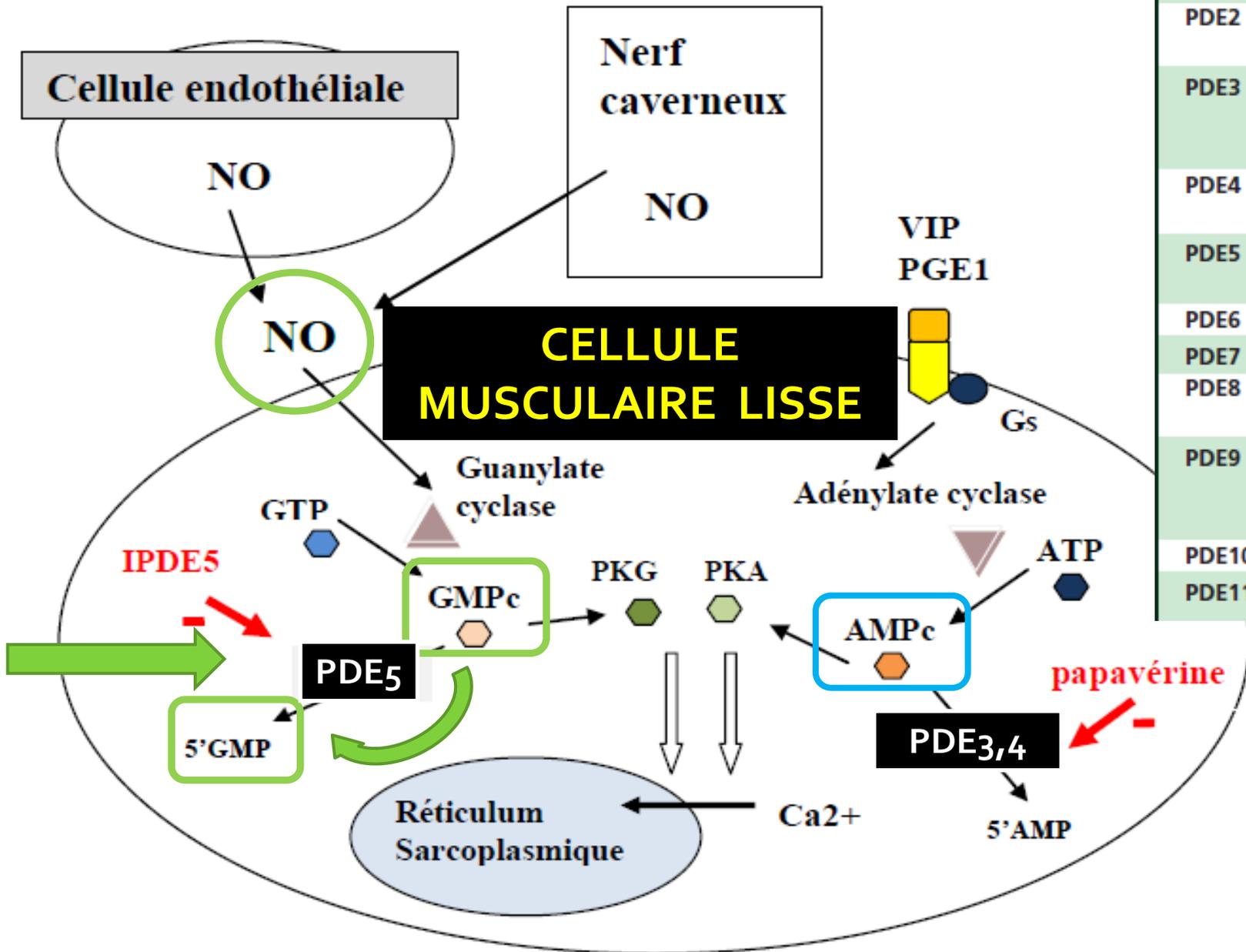
✓ REINS

✓ CERVEAU

✓ RETINE

✓ *PLAQUETTES*

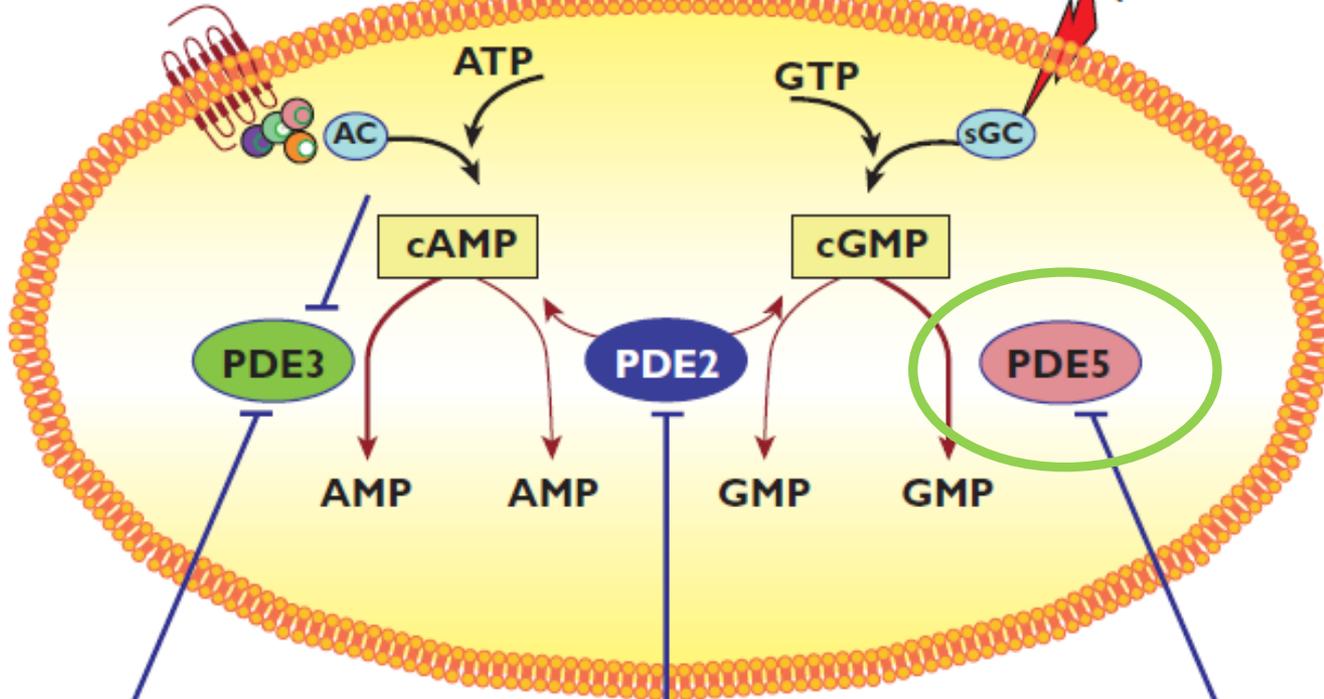
PDE5 : régulation du taux intracellulaire de GMPC



Family	Substrate
PDE1	cGMP > cAMP
PDE2	cGMP = cAMP
PDE3	cAMP > cGMP
PDE4	cAMP
PDE5	cGMP
PDE6	cGMP > cAMP
PDE7	cAMP > cGMP
PDE8	cAMP
PDE9	cGMP
PDE10	cAMP > cGMP
PDE11	cAMP = cGMP

Agents stimulating AC
(e.g. ILOPROST)

Agents stimulating sGC
(Nitric Oxide)

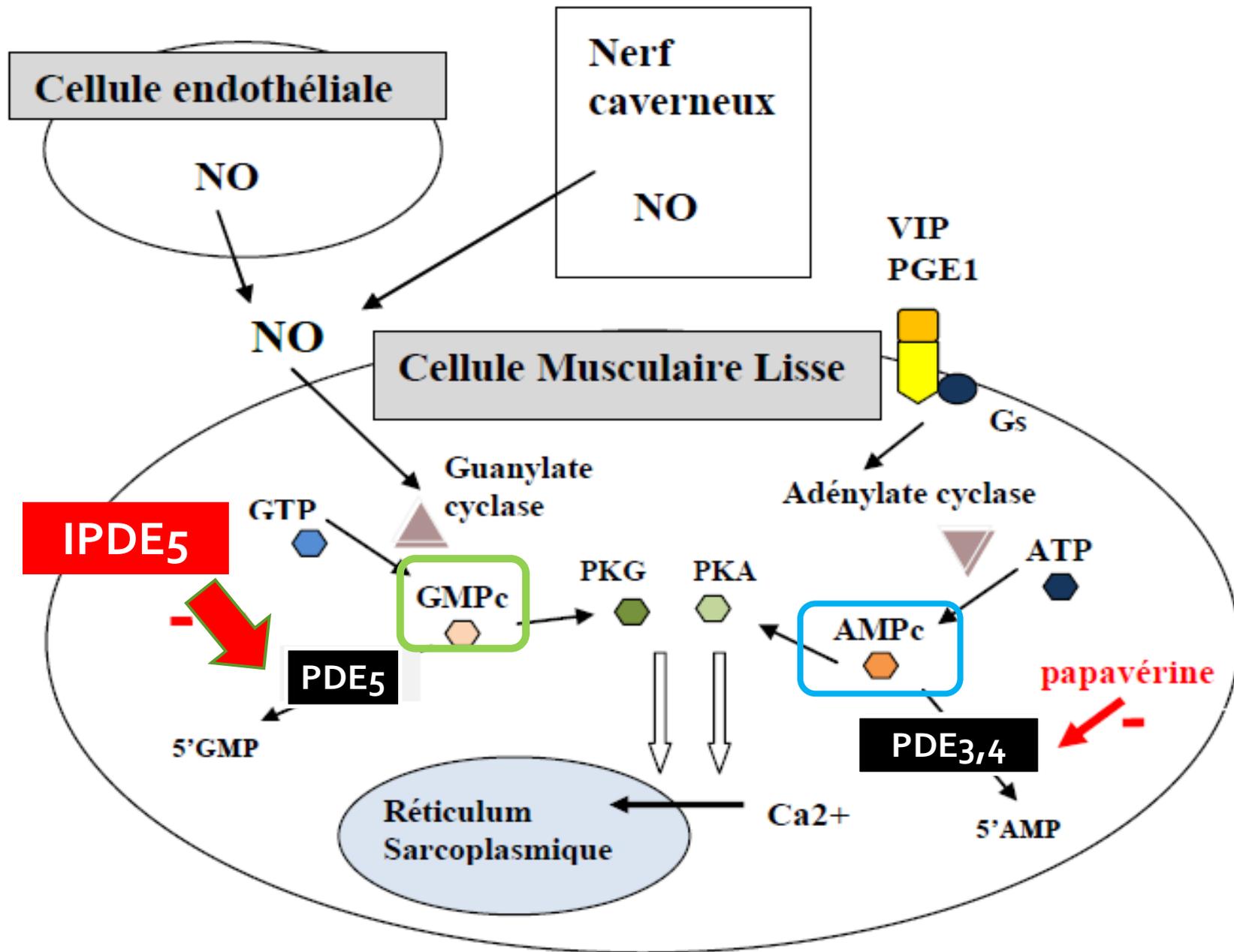


CILOSTAZOL
MILRINONE
PENTOXIFYLLINE
METHYLXANTHINES
ANAGRELIDE

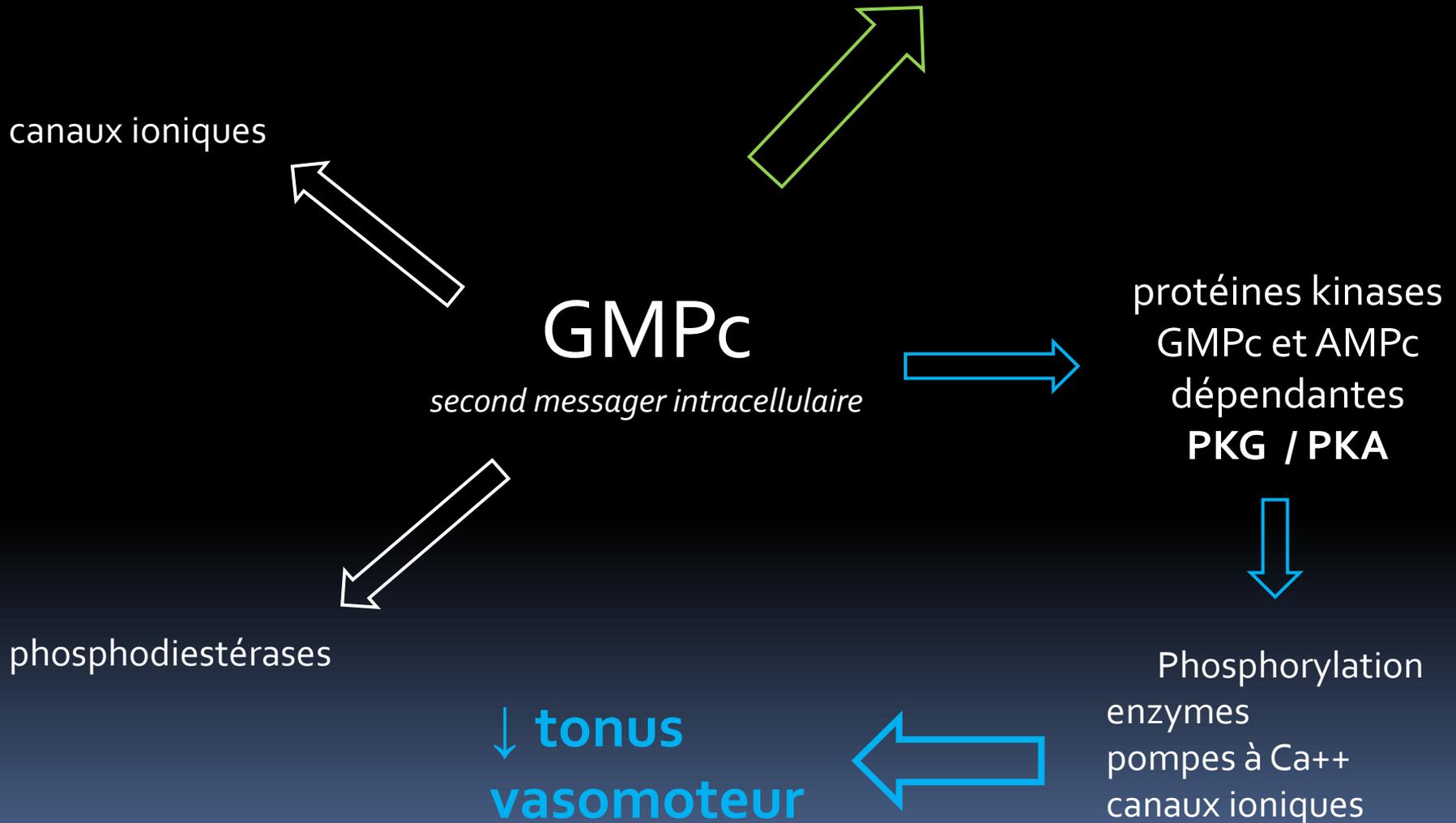
EHNA
THIENYLACYLHYDRAZONE
DERIVATIVES
PDP

DYPIRIDAMOLE
SILDENAFIL
VARDENAFIL
TADALAFIL
ZAPRINAST
PENTOXIFYLLINE
METHYLXANTHINES

PLAQUETTE



Fonctions plaquettaires



Effets des IPDE5 sur La PRESSION ARTERIELLE

- **patients non hypertendus** : ↓ PAS/PAD très modérée (↑SRA)

sildenafil 100 mg -10 / -7 mmHg

vardenafil 20 mg -7 / -8 mmHg

tadalafil 20 mg -1.6 / -0.8 mmHg

Kloner, Circulation, 2004
Prisant, Curr Hyper Rep, 2006

- **patients hypertendus non traités** : ↓ PAS/PAD

sildenafil 50mgx3 - 8 à 10 / - 6 mmHg

Oliver, Hypertension, 2006

- **patients angineux**

❖ nitroglycérine sublinguale 500µg + *sildenafil 50mg*

↓ PAS/PAD -41 / -26 mmHg

❖ mononitrate d'isosorbide 20mg + *sildenafil 50mg*

↓ PAS/PAD -52 / -29 mmHg

Webb, J Am Coll Cardiol, 2000

Effets des IPDE5 sur La PRESSION ARTERIELLE

- patients hypertendus traités stabilisés avec DE : *sildenafil* bien toléré : pas d'effet synergique

↓ PA équivalente à celle des patients hypertendus non traités

Zusman, J Hyperten, 2000

Kloner, Am J Hypertens, 2001

Pickering, Am J Hypertens, 2004

Park, J Sex Med, 2008

↓ PAS/PAD + importante en orthostatisme

α bloquants : risque d'hypotension orthostatique (*terazosine Dysalpa[®]*
Hytrine[®], *doxazosine Zoxan[®]*) (hors *tamsulosine*)

- ↑ QT *vardenafil*

CONTRE INDICATIONS et PRECAUTIONS D'EMPLOI

α bloquants

vardenafile CI

tadalafille CI hors tamsulosine (Josir[®], Mecir[®], Omix[®], Omexel[®])

sildenafil 25mg pas de CI

sildenafil >25mg prise possible si > 4h

anti-arythmiques IA (quinidine, procaïnamide) et III (amiodarone, sotalol)

QT long congénital

vardenafile CI

nitrate

sildenafil, vardenafile, tadalafille CI

Si douleur thoracique : délai de 24h (*sildenafil, vardenafile*) ou 48h (*tadalafille*)

Kloner, Circulation, 2004

Oliver, Hypertension, 2010

étude « Proof of Concept », croisée 4 bras

n = 6

HTA résistante au traitement

PA > 140/85, ≥ 3 anti-hypertenseurs

1 seule prise

sildenafil 50mg

mononitrate d'isosorbide 10mg

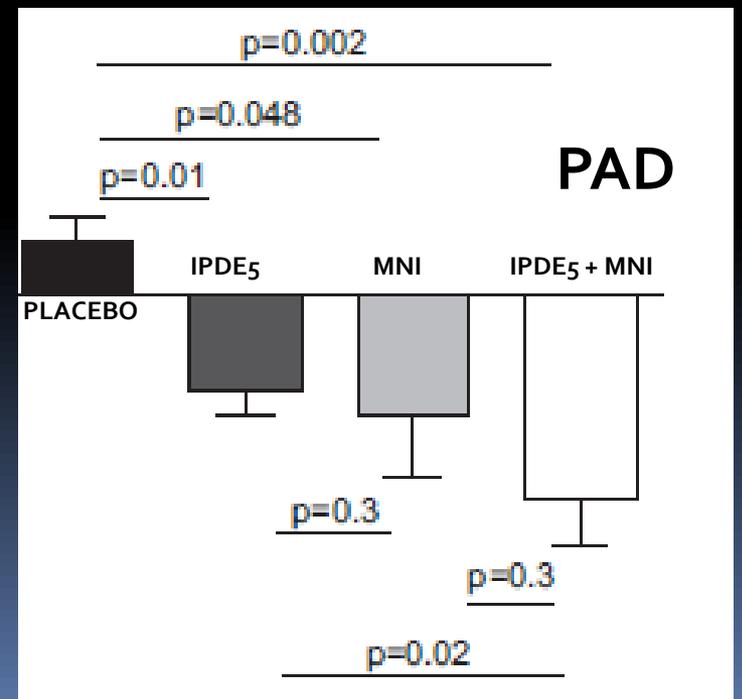
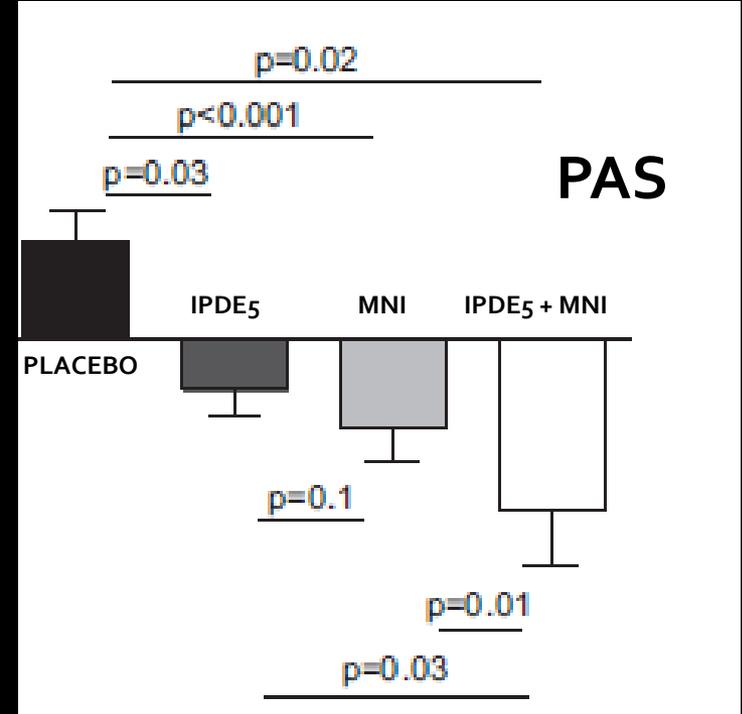
placebo

sildenafil ↓ PAS/PAD 13/10mmHg

MNI + sildenafil ↓ PAS/PAD

26/18mmHg

Absence d'effet indésirable significatif



Effets des IPDE5 sur les ARTERES PULMONAIRES

*PDE5 présentes dans la vascularisation pulmonaire
artérioles distales soumises à l'ischémie chronique (discuté)*

- Vasodilatation pulmonaire (↓ résistances vasculaires pulmonaires, ↓ pression artérielle pulmonaire)

Galie N, New Engl J Med, 2005 (étude SUPER-1) sildenafil

Galie N, Circulation, 2009 (étude PHIRST) tadalafil

↑ NO

↓ ET-1

↓ vasoconstriction hypoxique / cytokines (TNF- α) tadalafil

- Effet antiprolifératif sur les CML pulmonaires

Wharton J, Am J Respir Crit Care Med, 2005 sildenafil

Tantini B, Basic Res Cardiol, 2005 sildenafil

HTAP : seule indication reconnue
en dehors de la dysfonction érectile

HTAP idiopathique

HTAP associée à maladie tissu conjonctif (sclérodermie, LED, connectivite mixte, PR, dermatomyosite)

en classe fonctionnelle II / III WHO

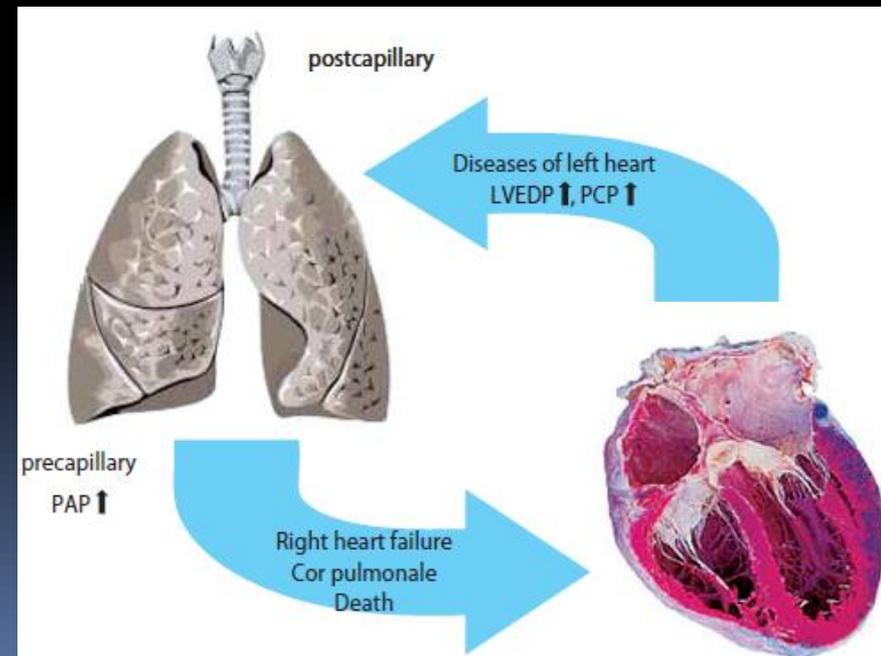
soit 3000 patients en France – HAS 2010

REVATIO® (sildenafil) 20mg x 3 / jour

ADCIRCA® (tadalafil) 40 mg / jour

Amélioration des capacités à l'effort
(test de marche 6mn, classification
NYHA/OMS)

Pas de modification des paramètres
hémodynamiques systémiques



Jing, Am J Resp Crit Care Med, 2011

Phase 1 : vardenafil 5 mg/j / 4 s puis 5 mg x 2/j / 8 semaines vs placebo / 12 semaines (n=22)

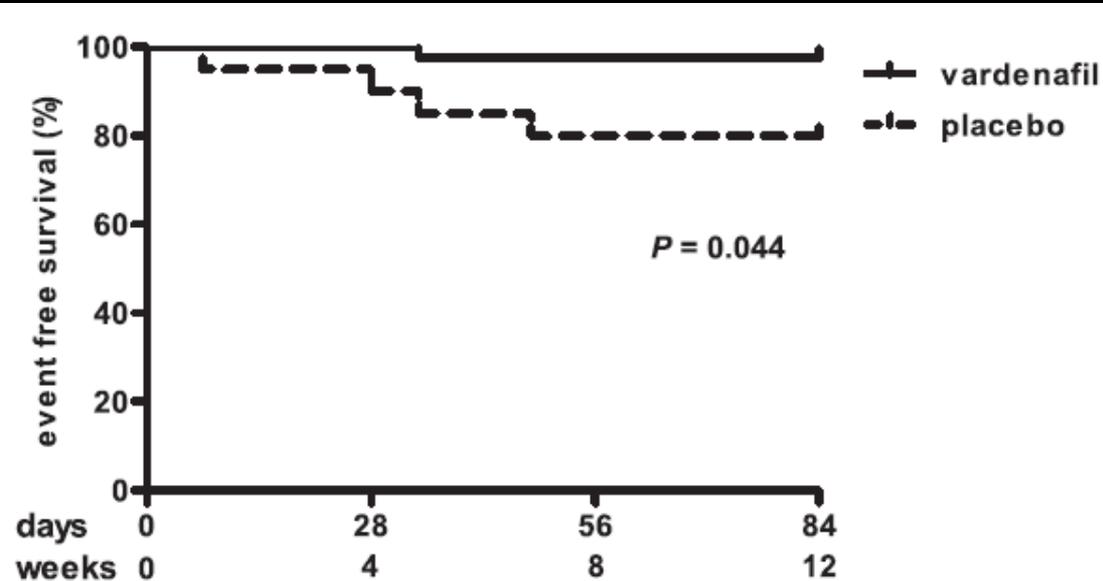
Phase 2 : vardenafil 5 mg x 2/j / 12 s (n=66)

□ **↑ capacités à l'effort** (test de marche 6 mn, classification NYHA)

□ **amélioration paramètres hémodynamiques** (Index Cardiaque, PAP, RVP)

□ **évolution clinique**

↓ événements cliniques graves
(décès, hospitalisations)





EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537

Table 21 Recommendations for efficacy of specific drug therapy, balloon atrial septostomy, and lung transplantation for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to WHO functional class (WHO-FC)

Measure/treatment	Classes of recommendation–level of evidence		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Calcium channel blockers	I–C ^a	I–C ^a	–
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I–A	Ia–C
	Bosentan	I–A	Ia–C
	Sitaxentan	Ia–C	Ia–C
Phosphodiesterase type-5 inhibitors	Sildenafil	I–A	Ia–C
	Tadalafil ^b	I–B	Ia–C
Prostanoids	Beraprost	–	Ib–B
	Epoprostenol (intravenous)	–	I–A
	Iloprost (inhaled)	–	I–A
	Iloprost (intravenous)	–	Ia–C
	Treprostinil (subcutaneous)	–	I–B
	Treprostinil (intravenous)	–	Ia–C
	Treprostinil (inhaled) ^b	–	I–B
Initial drugs combination therapy	–	–	Ia–C
Sequential drugs combination therapy	Ia–C	Ia–B	Ia–B
Balloon atrial septostomy	–	I–C	I–C
Lung transplantation	–	I–C	I–C

Effets des IPDE₅ dans le PHENOMENE de RAYNAUD

- Inhibiteurs calciques dihydropyridines (nifedipine, nicardipine, felodipine, amlodipine)
- ARA II (losartan)
- α ₁-bloquant (prazosine)
- Nitroglycérine topique
- analogue prostaglandine I₂ voie IV (iloprost)

Inhibiteur Rho-kinase (fasudil) *a l'étude (SCD)*

IEC *pas d'effet démontré*

analogue PGE₁ (alprostadil) *pas d'effet démontré*

Nouveaux traitements

Antagonistes récepteurs endothéline-₁ (ET-A +/-B) (bosentan)

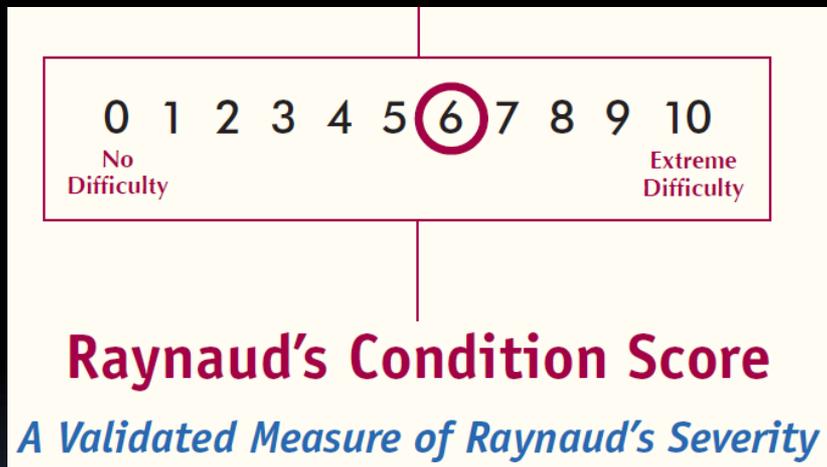
IPDE₅

Antioxydants

Nx vasodilatateurs

Raynaud secondaires

- ↑ fluxmétrie / laser Doppler
- amélioration des symptômes : durée, fréquence et sévérité des crises
- ↓ *Raynaud Condition Score*



sildénafil

Rosenkranz, An Intern Med, 2003

Fries, Circulation, 2005

tadalafil

Shiopu, J Rheumatol, 2009

Rosato, J Biol Regul Homeost Agents, 2009

vardeafil

Caglayan, Arch Int Med, 2006

- ↓ marqueurs solubles de la fonction endothéliale (ET-1 et ADM)

tadalafil

Rosato, J Biol Regul Homeost Agents, 2009

Patients	Study design	Treatment	Outcomes
Sildenafil			
20 patients 16 secondary RP 2 primary RP	Randomized double-blind crossover placebo-controlled	Sildenafil 50 mg twice daily × 4 weeks	Frequency and duration reduced RCS improved
20 patients primary RP	Randomized double-blind crossover Placebo-controlled	Sildenafil 50 mg twice daily × 2 weeks	No difference between sildenafil and placebo in blood flow, disability, pain, or RCS
19 patients secondary RP	Open-label	Sildenafil 25 to 150 mg/day for up to 6 months	Mean number of ulcers reduced VAS scores for RP, pain, and activity were improved
10 patients secondary RP	Open-label	Sildenafil 25 mg 3 times daily × 6 weeks Initiated following 5 days of IV iloprost therapy	Symptomatic improvement and ulcer healing in approximately half
Tadalafil			
25 patients secondary RP	Randomized double-blind cross-over	Tadalafil 20 mg or placebo every other day × 6 weeks	Frequency and duration reduced Mean daily RCS improved More ulcers healed during tadalafil Fewer new finger tip ulcers developed during tadalafil Improvements with tadalafil on Patient Global Assessment, Physician Global Assessment, and impact on daily living on SSc HAQ
39 patients secondary RP	Randomized double-blind placebo-controlled cross-over	Tadalafil 20 mg daily × 4 weeks	No significant differences from placebo in RCS or RP frequency or duration
14 patients secondary RP	Active-controlled	Tadalafil 20 mg 2 to 3 times per week × 4 weeks (9 patients) or pentoxifylline 600 mg twice daily × 4 weeks (5 patients)	RCS improved with tadalafil compared with pentoxifylline Attack frequency and duration reduced with tadalafil
12 patients secondary RP	Open-label	Tadalafil 10 or 20 mg every other day × 6 weeks	Ulcer healing observed
Vardenafil			
40 patients 33 secondary RP 7 primary RP	Open-label	Vardenafil 10 mg twice daily × 2 weeks	RCS reduced

*Levien,
Vasc Health Risk
Manag,
2010*

Shenoy, Rheumatology, 2010

n = 24

Raynaud / sclérodémie systémique ou focale ou connective mixte

résistant aux inhibiteurs calciques +/- vasodilatateurs (ARA₂/IEC)

Tadalafil 20 mg / j vs placebo / 48h / 6 s

-> wash-out 7j -> placebo vs tadalafil / 6 s

Le tadalafil (*en association avec le traitement conventionnel*)

- améliore les symptômes
- guérit et prévient l'apparition des ulcères
- améliore la qualité de vie
- améliore la fonction endothéliale



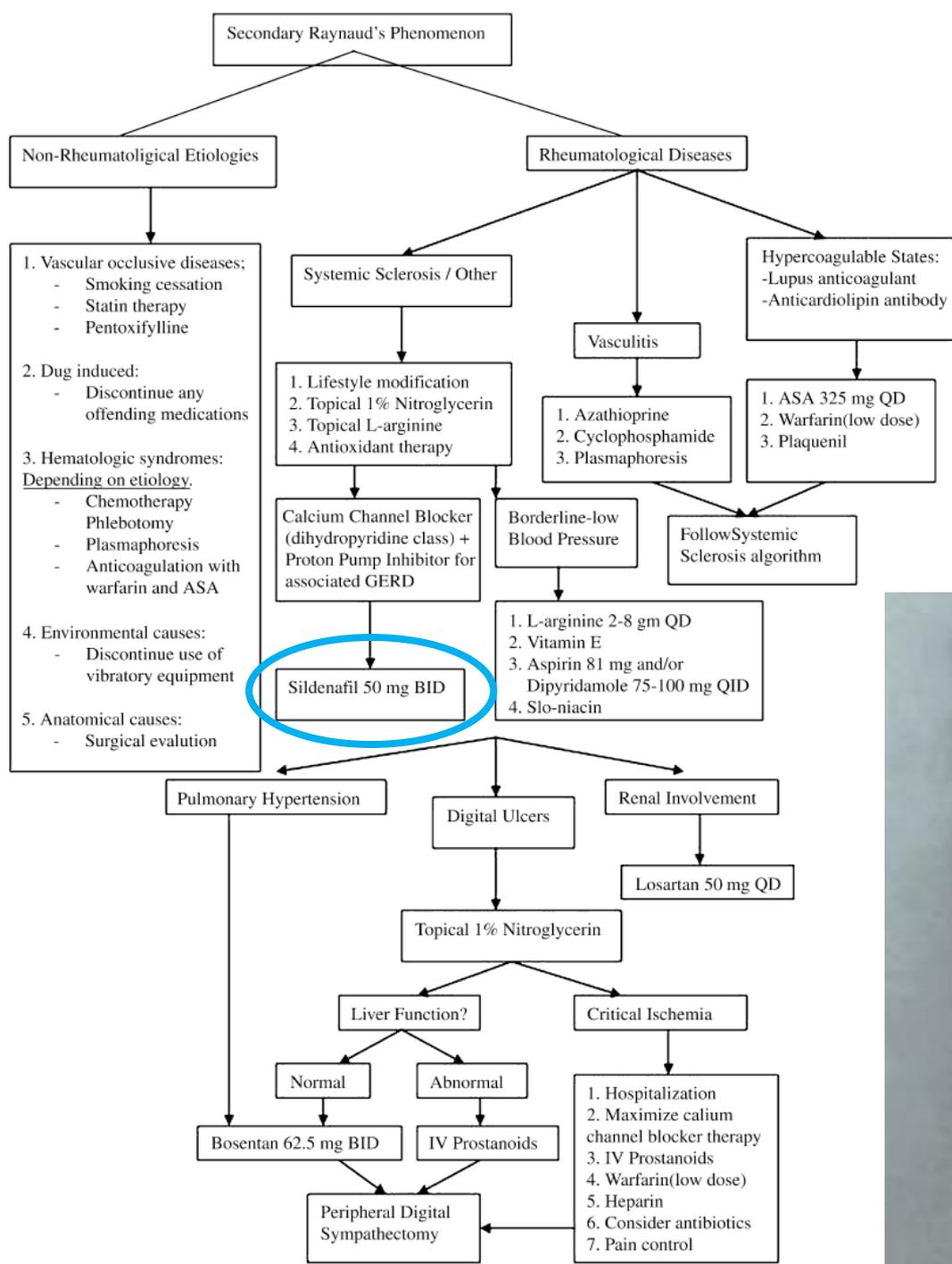
Newer therapies with demonstrated efficacy in Raynaud's phenomenon

Agents	Class	Route	RP population	Effect
MQX-503	Nitrate	Topical	Primary and secondary	Reduced attack severity
Iloprost	Prostaglandin analog	Intravenous	Secondary	Reduced duration, frequency, and severity of attacks; improved ulcer healing
Bosentan	Endothelin receptor antagonist	Oral	Secondary	Reduced number of new digital ulcers
Sildenafil	Phosphodiesterase type 5 inhibitor	Oral	Secondary	Reduced duration, frequency, and severity of attacks; improved ulcer healing
Tadalafil	Phosphodiesterase type 5 inhibitor	Oral	Secondary	Reduced duration, frequency, and severity of attacks; improved ulcer healing

Nécessité d'études cliniques supplémentaires

Intérêt chez les patients avec Raynaud secondaire et des symptômes sévères malgré un traitement conventionnel

Levien, Vasc Health Risk Manag, 2010



Bakst, J Am Acad Dermatol, 2008



Effets des IPDE5 sur la CIRCULATION CEREBRALE

- Le *sildenafil* améliore la récupération neurologique après AVC embolique, sans modification du volume de l'infarctus (modèle animal, rat)

Zhang, Stroke, 2002

- Le *sildenafil* améliore l'oxygénation cérébrale en altitude

Chan, Clin Sci, 2005

Le *sildenafil* améliore la vasoréactivité cérébrale chez les patients avec HTAP

Rosengarten, Cerebrovasc Dis, 2006

Effets des IPDE₅ sur les ARTERES CORONAIRES

Peu d'effet sur le flux sanguin coronaire global ou la réserve coronaire, au repos ou sous perfusion d'adénosine ou de dobutamine

- ↑ flux sanguin coronaire dans les zones myocardiques soumises à une ischémie d'effort sur sténose coronaire (chez le chien) *sildenafil*
Traverse, Circulation, 2000
- ↑ réserve coronaire (TEP) dans les zones myocardiques anormales (dormantes ou infarcies), sous adénosine *sildenafil*
Takawol, Coron Art Dis, 2005
- ↑ flux sanguin coronaire (TEP) dans les zones myocardiques saines (+/- zones anormales), sous dobutamine *tadalafil*
Weinsaft, Coron Art Dis, 2006

Effets des IPDE₅ sur la FONCTION CARDIAQUE

PDE₅ peu exprimées au niveau du myocarde à l'état normal (VG)

- Peu d'effet sur la fonction cardiaque au repos

Corbin, Curr Med Res Opin, 2003

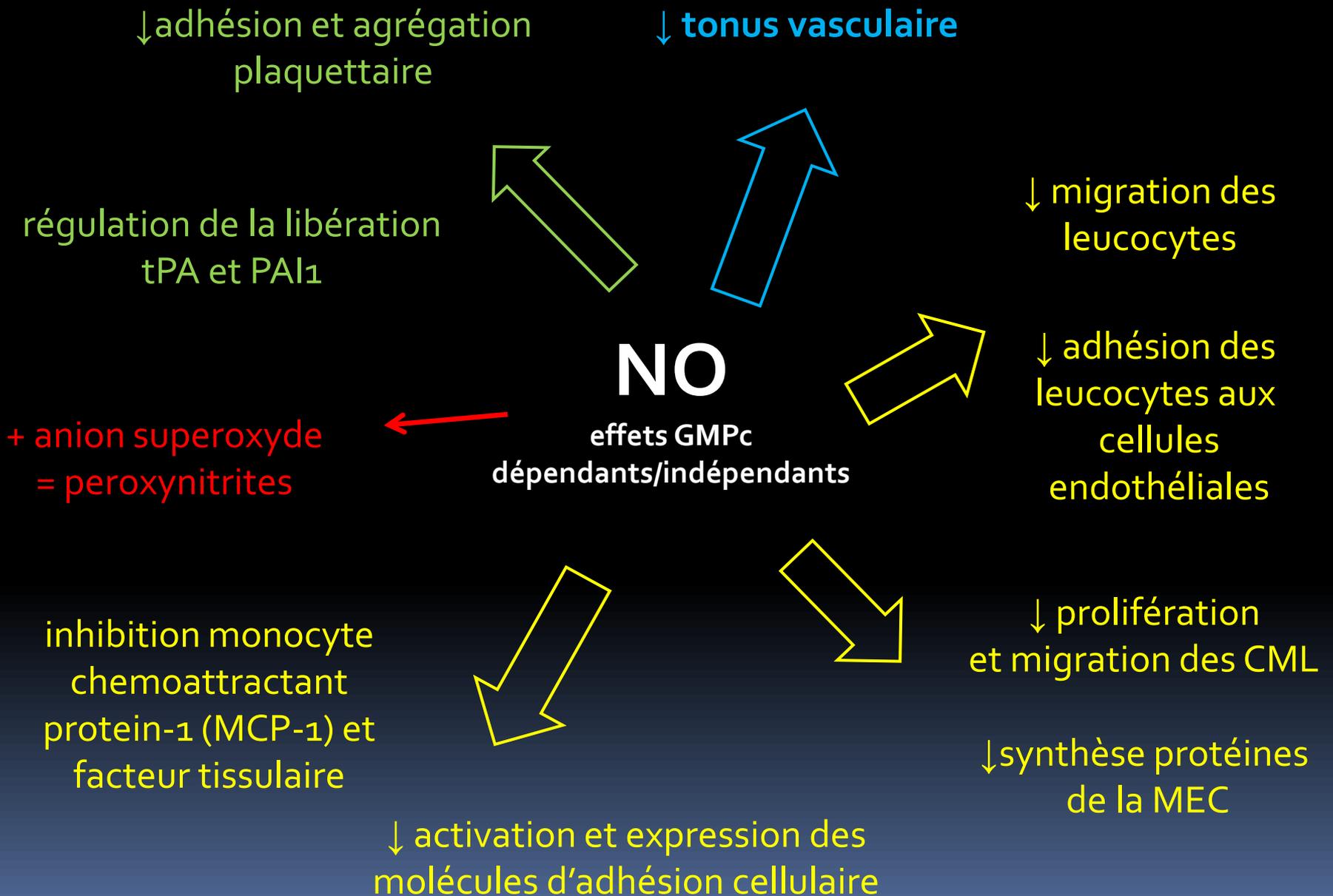
Effets des IPDE5 sur la FONCTION CARDIAQUE

Expression des PDE5 lors de circonstances pathologiques

- ↓ hypertrophie ventriculaire / ↑ post-charge et stress (souris)
Takimoto, Nat Med, 2005
- ↓ zone infarctée lors de la reperfusion après ischémie (modèle animal) *sildenafil, vardenafil, tadalafil*
Salloum, J Mol Cell Cardiol, 2007
Krukeja, Brit J Pharm, 2007
- ↑ contractilité myocardique du VD hypertrophié (effet inotrope +)
↓ post-charge ventriculaire droite *sildenafil*
Nagendran, Circulation, 2007

IPDE₅ et DYSFONCTION ENDOTHELIALE

- Altération fonctionnelle précoce qui précède le changement structurel de la paroi vasculaire (plaque, sténose)
- Altération des réponses vasodilatatrices endothélium-dépendantes +++
- ↓ biodisponibilité du NO
(↓ production et/ou surtout ↑ dégradation)

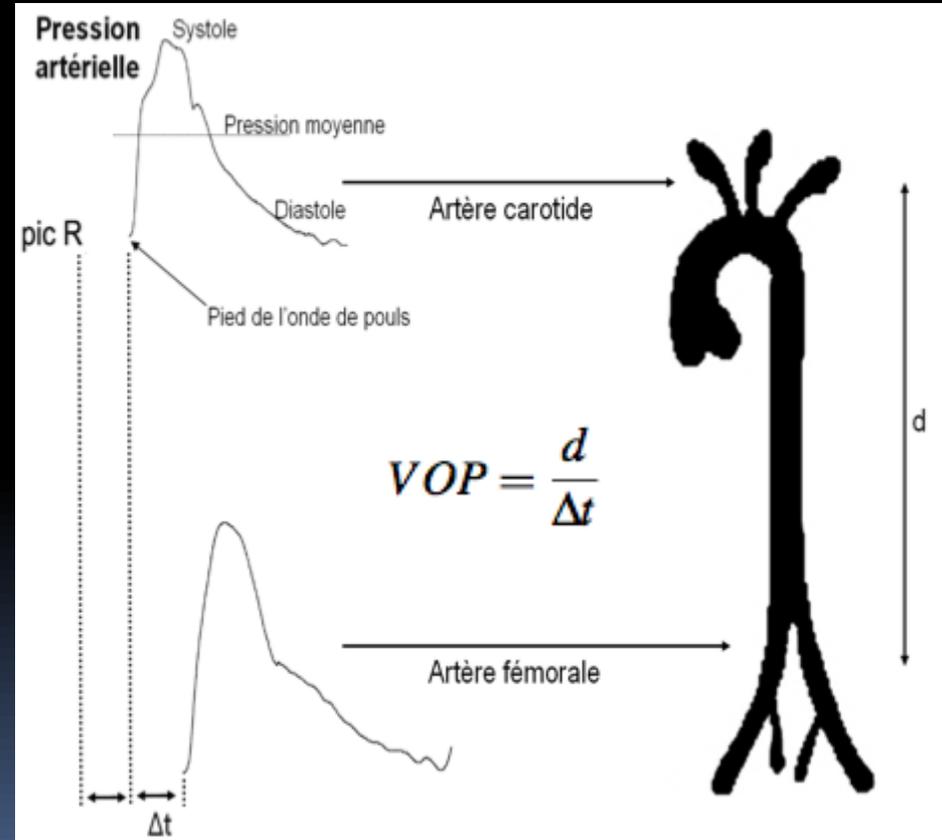
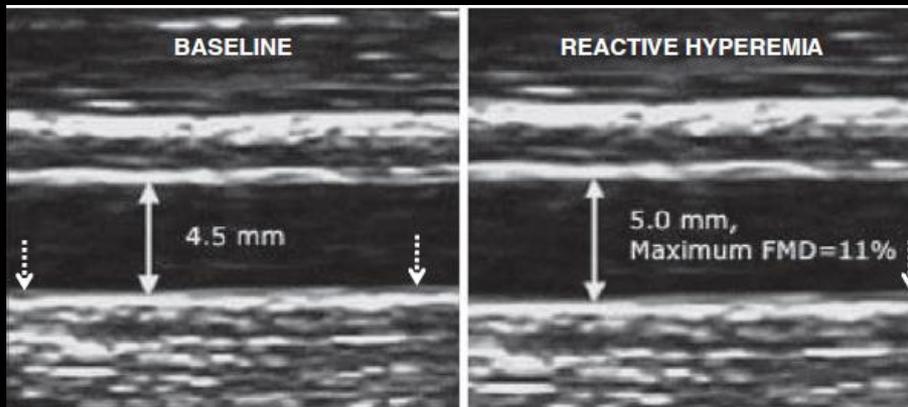


Altérations de l'endothélium : rôle majeur dans l'initiation et le développement des maladies cardio-vasculaires

Etude fonctionnelle

FMD (dilatation médiée par le flux)

Vitesse de l'onde de pouls (VOP)



Rigidité artérielle

Mesure de la compliance
(échotracking carotidien)

Altérations de l'endothélium : rôle majeur dans l'initiation et le développement des maladies cardio-vasculaires

Biomarqueurs circulants

- vWF, FT, thrombomoduline, t-PA, PAI₁ *hémostase*
- ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine, P-sélectine, IL8 *inflammation*
- NO, endothéline-1, prostacycline *tonus vasomoteur*
- biomarqueurs cellulaires
 - cellules endothéliales circulantes (CEC)
 - microparticules endothéliales (MPE) *réponse à la lésion endothéliale*
 - progéniteurs endothéliaux circulants (PEC) *réparation*

Effets des IPDE5 sur la FONCTION ENDOTHELIALE

Rigidité artérielle et ondes de réflexion ↓ *vardenafil*

Aversa, Int J Cardiol, 2011

Vasodilatation endothélium dépendante ↑

- caverneuse (PNORT)

DE+ *tadalafil*
vardenafil

Aversa, Int J Imp Res, 2007

Mazo, BJU, 2006

- systémique (FMD)

FRCV+, DE +/- *tadalafil*

Rosano, Eur Urol, 2005

diabétiques type II, coronaropathie *sildenafil*

Desouza, Diabetes Care, 2002

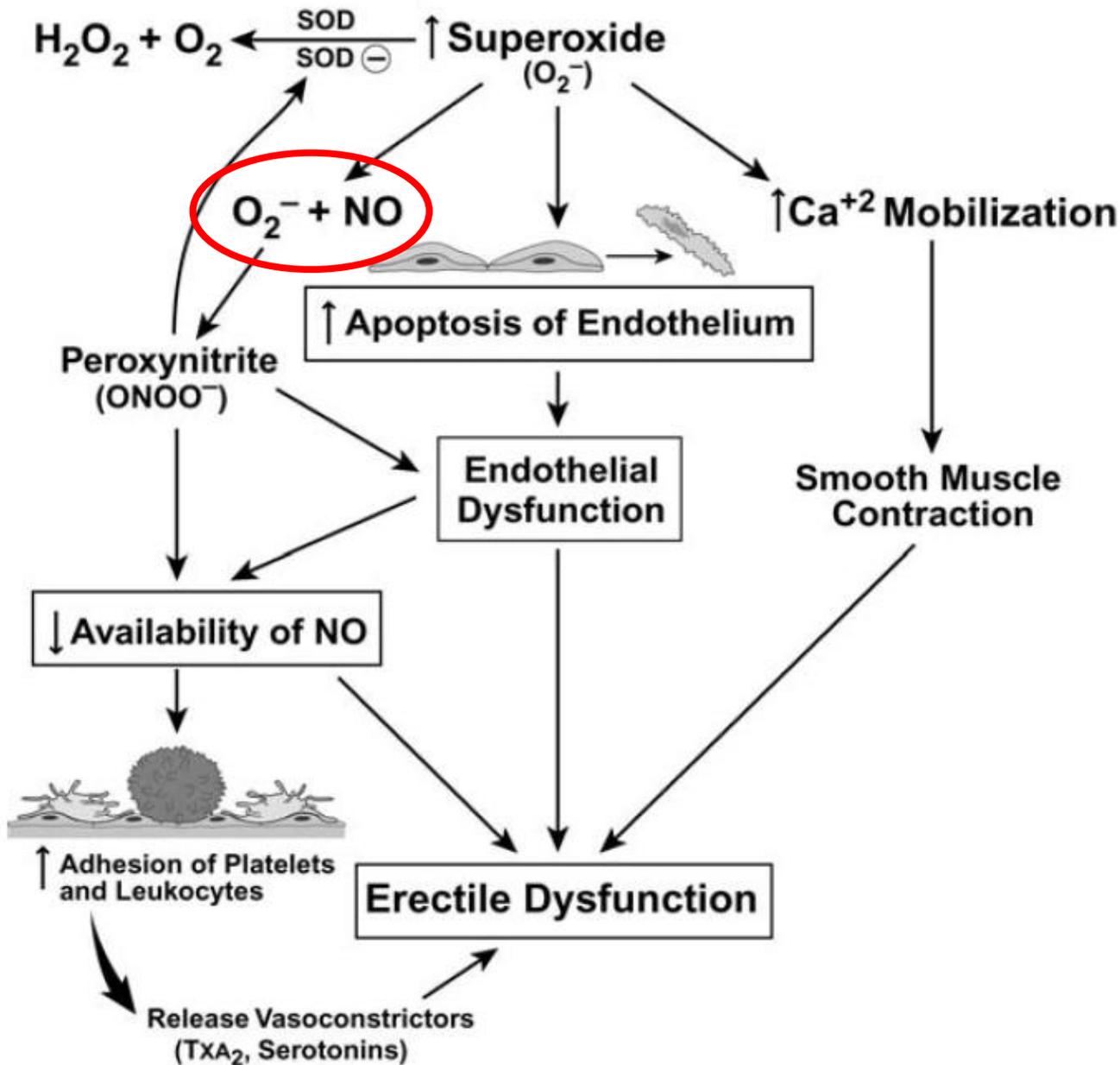
Effets des IPDE5 sur la FONCTION ENDOTHELIALE

Marqueurs de la réaction inflammatoire ↓

- ICAM-1, E-sélectine *sildenafil*
- VCAM-1, CRP_{us}, ET-1, IL-6 *sildenafil, tadalafil*

Aversa, Int J Imp Res, 2007

Aversa, Diabet Med, 2008



**STRESS
OXYDATIF**

et

**DYSFONCTION
ERECTILE**

Agarwal, J Androl, 2006

Effets des IPDE₅ sur la FONCTION ENDOTHELIALE

Stress oxydatif

↓ production anions superoxydes (in vitro) *sildenafil*

Muzaffar, Br J Pharm, 2005

↓ 8-isoprostane urinaire (non significatif) *sildenafil*

Burnett, J Urol, 2009

Behr-Roussel, Eur Urol, 2007

Mécanismes d'action des IPDE5 sur la fonction endothéliale

Hypothèses

- activation de la NOS endothéliale (phosphorylation Akt-dépendante)
- ↓ production anions superoxydes
- ↑ insulinosécrétion liée à inhibition de l'hydrolyse du GMPC endothélial
- ↑ taux de Progéniteurs Endothéliaux Circulants

Behr-Roussel, Eur Urol, 2007

Aversa, Int J Imp res, 2007

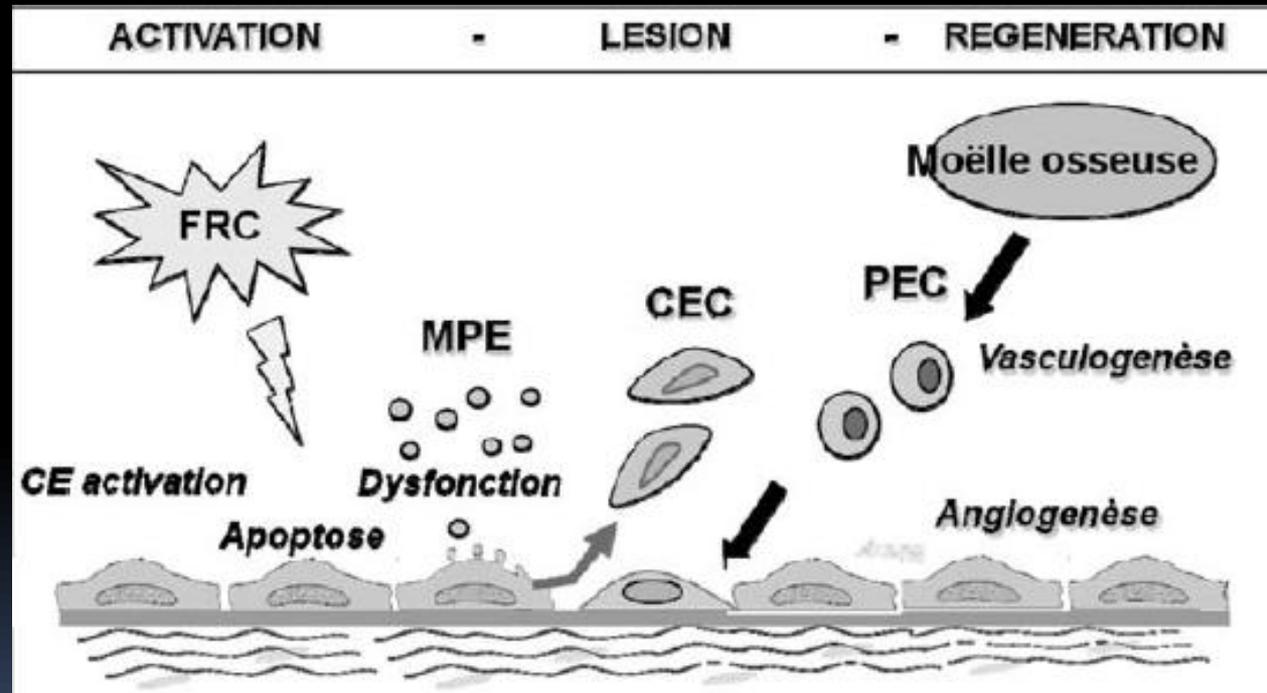
Progéniteurs Endothéliaux Circulants (PEC)

cellules recrutées à partir de la moelle osseuse < 15 μ

- *In vitro* : prolifération et différenciation en cellules adhérentes, marqueurs endothéliaux +
- *In vivo* : néo-angiogénèse, réparation endothélium lésé, croissance tumorale

≠ Cellules Endothéliales Circulantes (CEC)
cellules matures détachées de la paroi vasculaire

≠ MicroParticules Endothéliales (MPE)
marqueurs d'activation et de mort endothéliale



↓ *des niveaux de PEC (nombre et/ou fonctionnalité)*

Sabatier, Rev Med Int, 2011

- Angor instable
- Resténose sur stent
- Evènements et décès CV *EPCAD-study Werner, NEJM, 2005*
- Diabète type II
- HTA
- Dyslipidémie
- Insuffisance rénale terminale
- Tabagisme
- Vieillessement
- ↓FMD *Foresta, Int J Imp Res, 2006*

Effets des IPDE5 sur les Progéniteurs Endothéliaux Circulants

- Le taux de PEC est diminué chez les patients avec DE, FRCV+/-
Foresta, Int J Imp Res, 2005
- Le vardenafil augmente le nombre de PEC chez les patients sains
Foresta, Int J Imp Res, 2005
- Le tadalafil augmente le taux de PEC et améliore la fonction endothéliale systémique (FMD) chez les patients avec DE
Foresta, Int J Imp Res, 2006
- Le taux de PEC est diminué chez les patients avec DE et IMT > 0,9 mm.
- Le vardenafil augmente le taux de PEC chez ces patients (H+4 vs H+2 et placebo).
Foresta, Eur Urol, 2007

Mécanismes d'action des IPDE5 sur le taux de PEC

Inconnus

Hypothèses :

PDE5 dans la moelle osseuse

- mobilisation de cellules souches hématopoïétiques
- Action périphérique des IPDE5 sur les cellules endothéliales
→ mobilisation et activation des progéniteurs endothéliaux
au niveau de l'arbre vasculaire

CONCLUSION

Indications actuelles
dysfonction érectile
HTAP

Indication future
phénomène de Raynaud?

Indications potentielles

- ✓ Coronaropathie
- ✓ HVD, HVG
- ✓ insuffisance cardiaque (RELAX Study : National Heart, Lung, and Blood Institute, 2008-2011)
- ✓ AVC
- ✓ prévention cardio-vasculaire précoce (dysfonction endothéliale)

