

BULLETIN D'INFORMATION DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 et l'interaction avec les nitrates

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (I-PDE5) tels que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile (prise au besoin) ainsi que pour le traitement de l'hypertension pulmonaire (prise régulière). Le tadalafil a également une indication pour le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (prise régulière), mais est peu souvent utilisé pour cette indication. Par leur mécanisme d'action, les I-PDE5 bloquent la phosphodiesterase-5 (PDE5), soit l'enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'accumulation de GMPc cause le relâchement des muscles lisses, entraînant une vasodilatation.

Les nitrates (dérivés nitrés) tels que le dinitrate d'isosorbide, le mononitrate d'isosorbide, la nitroglycérine et le nitroprusside sont, sous toutes leurs formes, des libérateurs d'oxyde nitrique (NO). Le NO active la conversion de guanosine triphosphate (GTP) en GMPc, qui en résulte une augmentation de la production de GMPc, et qui entraîne une vasodilatation.

Par leur mécanisme d'action complémentaire, si les I-PDE5 et les nitrates sont administrés de façon concomitante ou rapprochée, l'hyperproduction de la GMPc (par le NO) et sa non dégradation (par le I-PDE5) résultent en une **vasodilatation sévère** pouvant causer des complications importantes, parfois mortelles : hypotension grave, syncope, infarctus aigu, syndrome coronarien exacerbé, altération de l'état de conscience, arythmie, dyspnée, mort.

Il est donc recommandé d'éviter la prise concomitante ou rapprochée de ces deux agents.

- Contre-indication **absolue** en tout temps :
 - Utilisation de tout dérivé nitré chez les patients prenant un I-PDE5 de façon continue;
 - Utilisation de I-PDE5 chez les patients prenant un dérivé nitré de façon continue.
- Éviter tout dérivé nitré chez les patients ayant pris sildénafil ou vardénafil dans les dernières 24 heures ou ayant pris tadalafil dans les dernières 48 heures (plus longue demi-vie).

Nous vous rappelons donc l'importance d'évaluer la prise régulière ou récente d'un I-PDE5 avant l'administration d'un dérivé nitré, et vice-versa. La possibilité de se procurer un I-PDE5 de façon illicite ou sur le marché internet (vendu comme tel ou sous un autre nom) est également à ne pas négliger.

Un commentaire a été ajouté à la FADM pour sensibiliser le personnel infirmier. On peut y lire sur les étiquettes des I-PDE5 : « *Éviter combiner à nitrate/nitroprusside – HYPOTENSION GRAVE* »

Vous retrouverez sur la page suivante deux tableaux détaillant les médicaments concernés qui sont disponibles sur le marché canadien.

Tableau 1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (I-PDE5) disponibles au Canada
Classe AHFS 24:12:12

Médicament	Nom commercial	Teneurs	Indication et couverture	Disponibilité au CISSMO*
Sildénafil	Viagra	25 mg, 50 mg, 100 mg (comprimé)	Dysfonction érectile (non couvert RAMQ)	NON
Sildénafil	Revatio	20 mg (comprimé) 0.8 mg/mL (injectable)	Hypertension pulmonaire (médicament d'exception)	OUI (comprimé) NON (injectable)
Tadalafil	Cialis	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg (comprimé)	Dysfonction érectile (non couvert RAMQ), hypertrophie bénigne de la prostate (non couvert RAMQ)	NON
Tadalafil	Adcirca	20 mg (caplet)	Hypertension pulmonaire (médicament d'exception)	OUI
Vardénafil	Levitra, Staxyn	5 mg, 10 mg, 20 mg (comprimé) 10 mg (comprimé à dissolution rapide)	Dysfonction érectile (non couvert RAMQ)	NON

Tableau 2. Nitrates (dérivés nitrés) disponibles au Canada
Classe AHFS 24:12:08

Médicament	Nom commercial	Teneurs	Indication et couverture	Disponibilité au CISSMO*
Isosorbide dinitrate	Isordil	5 mg (comprimé sublingual) 10 mg, 30 mg (comprimé)	Angine de poitrine (prévention), <i>insuffisance cardiaque</i>	OUI (10 mg)
Isosorbide mononitrate	Imdur	60 mg (comprimé longue action)	Angine de poitrine (prévention)	OUI
Nitroglycérine	Nitroject	1 mg/mL, 5 mg/mL (injectable) 200 mcg/mL (injectable, sac commercial de 250 mL)	Angine de poitrine, hypertension artérielle (périopératoire), insuffisance cardiaque	NON (1 mg/mL) OUI (5 mg/mL) OUI (sac 250 mL)
Nitroglycérine	Nitrostat	0.3 mg, 0.6 mg (comprimé sublingual)	Crise d'angine	usage restreint méd nucléaire (0.3 mg) NON (0.6 mg)
Nitroglycérine	Nitro-dur	0.2 mg/h, 0.4 mg/h, 0.6 mg/h, 0.8 mg/h (timbre cutané)	Angine de poitrine (prévention), <i>maladie de Raynaud</i>	OUI
Nitroglycérine	Nitrolingual	0.4 mg/dose (vaporisateur sublingual)	Crise d'angine	OUI
Nitroglycérine	Nitrol	2% (pommade rectale)	Fissures anales	NON
Nitroprusside	(Nipride)	25 mg/mL (injectable)	Hypertension artérielle réfractaire	OUI

*La liste des médicaments du CISSS Montérégie-Ouest publiée deux fois par année est disponible sur l'intranet.
<https://intranet.ciassmo.rtss.qc.ca/fr/publications-et-documents/liste-des-medicaments-du-ciasss-monteregie-ouest-juillet-2022>