

Traitement de la dysfonction érectile par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 et troubles oculaires par neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)

Cyril CALVET ⁽¹⁾, Karin MARTIN ⁽²⁾, Grégoire ROBERT ⁽¹⁾, Nicholas MOORE ⁽²⁾, Pirayeh EFTEKHARI ⁽⁴⁾,
Houssam FARGHAL ⁽³⁾, Mathieu MOLIMARD ⁽²⁾, Philippe BALLANGER ⁽¹⁾

(1) Service d'urologie, CHU de Bordeaux Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France ; (2) Université Victor Segalen Bordeaux 2, Département de Pharmacologie, 33076 Bordeaux cedex, France ; Inserm U 657, IFR 99, 33076 Bordeaux cedex, France ; CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France ; (3) Service d'ophtalmologie, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France ; (4) Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Fernand Widal (AP-HP), Paris, France.

RESUME

Introduction : A la suite de la notification de quarante cas de perte de la vision à des degrés divers chez des utilisateurs d'inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE-5), la FDA (Food Drug Administration) a examiné le lien possible entre ces traitements de la dysfonction érectile et la NOIAN (Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique). Au terme de cette investigation, la FDA a demandé la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cette classe thérapeutique. Nous avons réalisé un état des lieux de cette problématique, notamment en France.

Méthodes : Nous avons effectué une recherche bibliographique dans la base de données "Pubmed" ainsi que dans la base de données de la Pharmacovigilance Française.

Résultats : Depuis Septembre 2006, 11 publications concernant 19 cas (14 avec le sildénafil et 2 avec le tadalafil) ont été publiées. L'âge moyen des patients était de 59.5 ans (rang : 42 à 69). Les doses variaient de 50 à 100 mg pour le sildénafil et 20 mg pour le tadalafil. Les effets indésirables (baisse de l'acuité visuelle et diminution du champ de vision) sont survenus entre 30 min et 36 h après la prise orale du traitement. Dans 5 cas, le traitement était pris depuis plus d'un an. L'examen clinique au fond d'œil a montré un œdème papillaire associé à quelques hémorragies. Trois patients ont eu une réintroduction positive. Plusieurs patients avaient un facteur de risque connu de survenue de NOIAN. Un cas a été également rapporté à la Pharmacovigilance Française.

Discussion : La population souffrant de dysfonction érectile est souvent atteinte d'une maladie endothéliale généralisée. Cette atteinte de l'endothélium constitue également un facteur de risque de NOIAN. Bien qu'aucune NOIAN n'ait été rapportée durant les essais cliniques initiaux, le début rapide de la NOIAN après la prise d'inhibiteurs de la PDE-5 et quelques observations de réintroductions positives suggèrent une possible responsabilité des médicaments. L'action oculaire des inhibiteurs de la PDE-5 pourrait être expliquée par une modification du flux sanguin rétinien due à leurs effets pharmacologiques.

Conclusion : Le lien entre inhibiteurs de la PDE-5 et NOIAN n'est pas établi formellement. Avant que de nouvelles études ne soient effectuées pour clarifier cette situation, les praticiens doivent être conscients des potentiels effets indésirables oculaires liés à la prise d'inhibiteurs de la PDE-5 pour pouvoir en informer les patients et déclarer d'éventuels nouveaux cas. Le RCP des inhibiteurs de la PDE-5 a été modifié en ce sens à la demande de la FDA le 8 juillet 2005.

Mots clés : dysfonction érectile, neuropathie optique, effets secondaires, sildenafil, tadalafil, vardenafil, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, perte de la vision, neuropathie optique ischémique non artéritique (NAION).

Niveau de preuve : NA

La dysfonction érectile est définie par "l'incapacité persistante d'un homme à obtenir ou à maintenir une érection pénienne suffisante pour permettre une relation sexuelle satisfaisante" (Conférence de consensus du National Institutes of Health en 1992). C'est un important problème de par le monde touchant les hommes préférentiellement âgés de plus de quarante ans. Les études réalisées permettent d'estimer qu'environ 150 millions d'hommes sont concernés. L'incidence de la dysfonction érectile dans la population générale varie de 11 à 39% [1-5]. Depuis 1998, une nouvelle classe de médicament "les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)"

ont été commercialisés pour le traitement de cette maladie. En effet, la PDE-5 est située de manière prédominante dans les corps caverneux de la verge. Elle joue un rôle important dans la régulation du

Manuscrit reçu : décembre 2006, accepté : mars 2007

Adresse pour correspondance : Dr. C. Calvet, Service d'Urologie, CHU de Bordeaux (Pellegrin), Place Amélie Raba Léon, 33 076 Bordeaux cedex, France.

e-mail : calvet_cyril@yahoo.fr

Ref : LACKMICH M.A., NIANG L., LABOU I., THIBAUT F., RAVERY V., GATTEGNO B., THIBAUT P., TRAXER O. Prog. Urol., 2007, 17, 920-927

tonus vasculaire des muscles lisses des corps caverneux [6]. A ce jour, trois inhibiteurs de la PDE-5 sont commercialisés : le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil.

Courant 2005, la Food and Drug administration (FDA) aux Etats Unis d'Amérique a déclaré avoir reçu une quarantaine d'observations (38 avec le sildénafil, 4 avec le tadalafil et 1 avec le vardénafil) faisant état de baisse ou de perte totale de la vision, à des degrés divers, chez des patients utilisateurs d'inhibiteurs de la PDE-5 (Wall Street Journal May 31, 2005 ; D.6). Les investigations réalisées ont amené la FDA à modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments de cette classe le 8 juillet 2005. De nombreux effets secondaires oculaires réversibles avaient été mis en évidence lors des essais cliniques concernant les inhibiteurs de la PDE-5, et sont mentionnés dans les RCP : mydriase, conjonctivite, photophobie, douleurs oculaires, hémorragies conjonctivales, diplopie [7]. En revanche, la survenue d'effets potentiellement irréversibles tels que la NOIAN n'avait jamais été rapportée.

Bien que les inhibiteurs de la PDE-5 soient considérés comme sélectifs de l'enzyme PDE-5, ils agissent également sur l'enzyme PDE-6. Dès les premiers essais cliniques, l'action inhibitrice du sildénafil sur la PDE-6 a été mise en évidence. Or la concentration intra-rétinienne de la PDE-6 est importante [8, 9] et l'inhibition ou la déplétion de cette enzyme induit des effets secondaires rétinienels tel que la survenue d'une vision bleue. La PDE-6 est responsable du processus de photo-transduction lors de la transformation de l'énergie lumineuse en signal neurologique [10]. Les hommes porteurs d'une anomalie génétique de la PDE-6 (approximativement 3-4%) [11] ont été exclus des essais cliniques et les inhibiteurs de la PDE-5 et sont contre-indiqués chez ces patients [11, 12]. Les effets secondaires oculaires observés lors de la prise d'inhibiteurs de la PDE-5 sont considérés comme réversibles et ce n'est que très récemment qu'ont été rapportés des effets irréversibles comme la NOIAN, chez certains utilisateurs. Dans la survenue de NOIAN la PDE-6 ne semble pas être en cause mais l'action toxique semble se faire par modification de la micro-vascularisation rétinienne.

L'objectif de ce travail a été de réaliser un état des lieux de l'alerte de pharmacovigilance émise courant mai 2005 par la FDA, et d'analyser le lien possible entre inhibiteurs de la PDE-5 et NOIAN. Nous avons également réalisé un état des lieux des déclarations de pharmacovigilance en France.

METHODE

Dans un premier temps, nous avons interrogé la base de données "Pubmed" [13] en employant les mots clefs suivants : "phosphodiesterase inhibitors" AND "nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), Ischemic/chemically induced" afin de recenser le nombre de cas publiés.

Les observations des cas ont été identifiées et collectées. Les références dans d'autres articles ont été examinées afin d'identifier de possibles nouvelles observations.

Dans un second temps, nous avons interrogé la base de données de la Pharmacovigilance Française (par l'intermédiaire du service de Pharmacologie de Bordeaux) afin d'identifier si des cas avaient été notifiés.

RESULTATS

Jusqu'au mois de septembre 2007, onze publications concernant 19 observations (16 avec le sildénafil et 3 avec le tadalafil) ont été

identifiées [14-24]. Certaines sont très peu informatives et plusieurs données pertinentes pour l'évaluation de ces observations sont manquantes. En France, un cas a été notifié. Ces observations sont résumées dans le Tableau I.

Caractéristiques des patients et des traitements

L'âge médian des patients était de 60 ans (42-69). La dose variait de 50 à 200 mg pour le sildénafil, et était de 20 mg pour le tadalafil (dose inconnue pour 4 patients). Pour les 13 patients pour lesquels l'antériorité du traitement était connue, le traitement était pris depuis plus d'un an avant le début des troubles visuels dans 5 observations (38,5%).

Délai de survenue

Les symptômes oculaires sont survenus entre 30 minutes et 45 heures après l'ingestion du médicament (médiane : 15 heures). Le délai n'est pas précisé pour 3 observations et est approximatif dans 4 autres cas.

Symptômes

Les symptômes associaient une baisse de la vision avec une perte totale ou partielle du champ visuel. L'examen ophtalmologique a révélé un œdème de la papille avec parfois présence d'hémorragies papillaires.

Biopsie de l'artère temporale

Une biopsie de l'artère temporale qui permet de faire la diagnostic différentiel avec la NOIA artéritique a été réalisée dans quatre cas : elle était négative, sans signes d'artérite. Aucune biopsie d'artère temporale n'a été faite dans quatre autres cas. Dans les 11 autres observations, cette information était inconnue.

Réintroduction positive

Dans trois observations, il y a eu une réintroduction positive : une nouvelle prise du médicament dans les mêmes conditions a provoqué les mêmes effets indésirables. Un patient (n°17) a présenté 4 réintroductions positives avec le tadalafil et deux patients (n°1 et n°8) ont présenté une réintroduction positive avec le sildénafil.

Evolution

Dans toutes les observations où l'information était rapportée (n=14), la vision n'était pas améliorée après plusieurs mois.

Facteurs de risques

Plusieurs patients avaient un facteur de risque vasculaire de survenue de NOIAN : 5 patients étaient hyper-cholestérolémiques (patient n°3, 9, 13, 15 et 17), 3 étaient hypertendus (patients n°10, 12 et 13) et 2 étaient diabétiques (patients n°5 et 13). Sept patients avaient un petit rapport "cup-to-disk" (patients n°1, 2, 5, 7, 11, 13, 17 et 18).

Antécédents de NOIAN

Le patient n°4 présentait un antécédent de NOIAN sur l'œil controlatéral. Les hommes porteurs d'une anomalie génétique de la PDE-6 (approximativement 3-4%) [11] ont été exclus des essais cliniques et les inhibiteurs de la PDE-5 et sont contre-indiqués chez ces patients [11, 12].

Rapports sexuels

Trois patients ont eu un rapport sexuel qui a précédé l'apparition des troubles visuels et un n'en a pas eu. Chez quinze patients, l'information est inconnue.

Co-prescriptions médicamenteuses

La co-prescription d'inhibiteurs calciques ou de bêta-bloquants était de 21,1% (n=4), celle de diurétiques ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de 26,3% (n=5). Un traitement par antidépresseurs était retrouvé dans 15,8% (n=3) des cas. On ne connaît pas l'antériorité de prise de ces co-prescriptions médicamenteuses par rapport à celle des inhibiteurs de PDE-5.

Cas déclarés en France

Plusieurs cas de troubles visuels régressifs ont été déclarés à la pharmacovigilance française et imputés à la prise d'inhibiteurs de la PDE-5. Un seul cas (Tableau I) concerne une NOIAN, mais son imputabilité à la prise d'inhibiteur de la PDE-5 a été jugée comme douteuse par la pharmacovigilance française. En effet, le patient présentait des antécédents de vascularite auto-immune, la prise de médicament remontait à 3 semaines.

Il s'agit d'un homme âgé de 70 ans traité pour un syndrome de CREST depuis plus de 20 ans et avec antécédents de sclérodermie, hypertension artérielle, accident ischémique transitoire en 2000 (épisode d'amaurose transitoire de l'oeil droit en 2001 bilan vasculaire sans particularité) qui a présenté, après la prise de sildénafil (délai non précisé), une baisse brutale de l'acuité visuelle à l'oeil droit. Cet homme prenait de façon épisodique du sildénafil (dosage non précisé) et la dernière prise de Viagra remontait à 3 semaines. La notion de rapport sexuel est inconnue. Les autres traitements en cours étaient : Colchicine, valsartan, et aspirine 100mg.

Lors d'un premier examen ophtalmologique on retrouvait un œdème papillaire qui fut traité par vasodilatateur (Iskédil®) puis par corticoïdes (Célestène® de 2mg/jour). Lors de l'examen réalisé une huitaine de jours plus tard, on retrouvait un tonus oculaire normal (12 mm Hg). Un déficit du champ visuel altitudinal inférieur était constaté. L'acuité visuelle était mesurée à 3/10 Parinaud 2. Le réflexe pupillaire était présent et l'oculomotricité normale. Le segment antérieur était normal. Le fond d'œil retrouvait un œdème papillaire blanc droit. L'angiographie retrouvait un retard de l'injection choroïdienne du nerf optique prédominant au pôle supérieur avec hyper fluorescence tardive. L'oeil gauche était normal. Le diagnostic retenu fut une NOIAN d'allure vasculaire. La biopsie temporale réalisée a permis d'éliminer une maladie de Horton. De plus il n'existait pas d'argument clinique : absence de céphalée véritable, de signes superficiels, absence de claudication à la mâchoire, de signe de pseudo polyarthrite rhizomélisque. Les artères temporales étaient battantes et symétriques. La tension artérielle était à 13/7. Le bilan biologique était normal hormis une VS à 18 mm à la première heure. Il fut prescrit 3 bolus de Solumédrol® par voie intraveineuse, un antiglaucomeux en collyre, le travoprost (Travatan®) et une statine.

Evolution 2 ans après :

L'acuité visuelle était remontée à 8/10, Parinaud 2 à droite. La tension oculaire était normale à 18 mmHg, la papille était décolorée dans sa partie supérieure et au champ visuel on retrouvait un scotome inféro-nasal plus réduit en surface et en profondeur.

L'imputabilité a été considérée comme douteuse.

DISCUSSION

Chez des patients d'âge moyen, la neuropathie optique ischémique aiguë est la plus répandue des atteintes du nerf optique. Elle est

secondaire à une ischémie aiguë de la tête du nerf optique et cette atteinte de la vision peut potentiellement se bi-latéraliser. Elle est due à une interruption du flux sanguin dans les artères ciliaires courtes postérieures qui vascularisent la tête du nerf optique [25]. Il en résulte, une atteinte sévère de la vision et une perte du champ visuel altitudinal. L'examen au fond d'œil retrouve une papille pâle et œdémateuse avec quelques hémorragies péri-papillaires au fond d'œil.

Cliniquement il existe deux types de NOIA :

- La NOIA Artéritique est une artérite à cellules géantes appelée artérite inflammatoire temporale (ou maladie de Horton). C'est une urgence ophtalmologique car son évolution rapide peut bi-latéraliser l'atteinte et entraîner une cécité complète en l'absence de traitement. Cette évolution défavorable peut être évitée par la mise en place d'une corticothérapie systémique à forte dose. Le diagnostic de NOIA artéritique est un diagnostic clinique par l'examen ophtalmologique, une vitesse de sédimentation accélérée et un taux de protéine C-réactive augmenté. Ce diagnostic est confirmé par la biopsie de l'artère temporale[26].
- La NOIA non-artéritique (NOIAN) est due à d'autres causes secondaires, l'occlusion ou la lésion de vaisseaux sanguins sans atteintes inflammatoires. La NOIAN est l'atteinte la plus commune du nerf optique chez les sujets âgés de plus de 50 ans [27]. L'incidence est de 2,3 à 10,2 pour 100 000 personnes [28]. L'incidence annuelle est de 6 pour 100 000.

Facteurs de risque de la NOIAN

Les facteurs de risque cardio-vasculaires comme le diabète [26-29], l'hypercholestérolémie [30], l'hypertension artérielle et le tabagisme [31, 32] sont des facteurs de risque de NOIAN.

L'hypotension artérielle nocturne a été évoquée comme facteur de risque de NOIAN, spécialement si le patient y associe d'autres facteurs de risque [33].

La seule étude comparative publiée de Mc Gwin portant sur cette problématique est une étude cas témoin, mais qui n'a pas assez de puissance pour être statistiquement significative (odds ratio sildénafil ou tadalafil versus aucune prise = 1,38, IC 95%[0,51-6,37]) [34]. L'auteur semble indiquer que l'hypertension artérielle et des antécédents d'infarctus du myocarde pourraient augmenter le risque de NOIAN.

Les hémorragies massives avec baisse de la pression artérielle brutale et prolongée favorisent la survenue d'une NOIAN [25, 35].

Certaines atteintes oculaires peuvent également favoriser la survenue d'une NOIAN. L'augmentation de la pression intraoculaire réduit la pression de perfusion dans les vaisseaux de la tête du nerf optique. Les patients dont la pression augmente par exemple lors d'un glaucome à angle fermé pendant la période post opératoire de la chirurgie de la cataracte sont plus exposés à l'apparition d'une NOIAN [36].

Un petit rapport cup-to-disk est également un facteur de risque de NOIAN [37, 38]. Ce rapport, également appelé "disk at risk" décrit une anomalie anatomique de la structure de l'émergence du nerf optique dans laquelle la tête du nerf optique est toute petite et punctiforme ce qui aboutit à un entassement des fibres nerveuses dans le canal du nerf optique. On peut mesurer au fond d'œil le rapport "cup-to-disk" qui est bas. Ceci aboutit à une compression des vaisseaux par manque de place et à une ischémie de la tête du nerf optique par compression des capillaires.

Tableau I. Description des observations d'association NOIA-inhibiteurs de PDE-5

Numerot Patient [références]	Traitement ¹	Age	Durée du traitement	Délai de survenue	Dose (mg)	Réintroduction	Facteur de risque concomitant	Histoire médicale	Traitements médicamenteux concomitants
1[16, 20]	S	52	1 jour	1 heure	50	1(+)	petit rapport "cup-to-disc"	crohn, cancer de la prostate	diurétique, psychotrope
2[22]	S	42	1 semaine	12 heures	50/semaine		petit rapport "cup-to-disc"	dépression	antidépresseurs
3[16]	S	69	?	45 minutes	?		hypercholestérolémie	hypercholestérolémie	hypolipémiants
4[16]	S	62	15 mois	?	50/semaine		NOIAN	NOIAN	aspirine
5[16]	S	59	2 ans	plusieurs heures	50		diabète, petit rapport "cup-to-disc", tabac	diabète, tabac, coronaropathie	béta-bloquant, 2 antidiabétiques
6[21]	S	48	?	90 minutes	?		-	-	aucun
7[15]	S	61	1 an	?	100		infarctus du myocarde, hypertension artérielle, tabac	tabac, infarctus myocarde, hypertension artérielle	inhibiteurs des canaux calciques, prazosine, aspirine, androgènes, diurétiques, hypolipémiants, bêta-bloquants
8[17]	S	59	18 mois	quelques heures	25	1(+)	-	dépression, céphalée, reflux gastrique, cancer de la peau	antidépresseurs, prazosine
9[17]	S	58	?	immédiatement	50		hypercholestérolémie	hypercholestérolémie, amblyopie	aspirine, hypolipémiants
10[17]	S	67	5 semaines	1 jour	50 (intermittent)		hypertension artérielle	hypertension artérielle, amblyopie	inhibiteurs des canaux calciques, bêta-bloquant, antidépresseurs, AINS, myorelaxant, antiépileptiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion
11[17]	S	50	3 jours	30 heures	50-100		-	hypertrophie bénigne prostatique, lithiase rénale, arthrose	myorelaxant, antiépileptiques
12[17]	S	69	3 mois	1 jour	50/semaine		flutter auriculaire, hypertension artérielle	flutter auriculaire, hypertension artérielle, cancer de la prostate	inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques, anticoagulants, digoxine
13[17]	S	66	?	36 heures	?		diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle	hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle	inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques, hypolipémiants, 2 antidiabétiques
14[17]	S	60	1 an	12 heures	intermittent		arythmie cardiaque, hypercholestérolémie	hypercholestérolémie, obésité, arythmie cardiaque	aspirine, hypolipémiants, bêta-bloquant
15[18]	S	69	?	18 heures	50/intermittent	non	-	-	-
16[23]	S	54	quelques mois	quelques heures	200	non	petit rapport "cup-to-disc"	-	aucun
17[19]	s	59	?	45 heures	20	non	anémie	dépression, cancer de la prostate	antidépresseurs, apomorphine
18[14]	T	67	1 jour	2 heures	20	4(+)	hypercholestérolémie, petit rapport "cup-to-disc"	hypercholestérolémie	aspirine, hypolipémiants
19[24]	T	59	7 jours	?	20		?	?	?
Cas Français	S	70	?	?	?		sclérodémie, hypertension artérielle	sclérodémie, hypertension artérielle, accident isémique transitoire	colchicine, valsartan, aspirine

¹ S: sildénafil, T: tadalafil

Parmi les observations rapportées pour lesquelles le rapport "cup-to-disk" a été mesuré, 8 cas (42%) ont un petit rapport.

Prise en charge thérapeutique des NOIAN

La prise en charge est difficile car l'étiologie et son origine sont multiples et complexes. Il n'existe pas aujourd'hui de traitement efficace de la NOIAN. L'objectif est de traiter les facteurs de risque pour réduire le risque d'atteinte de l'œil controlatéral. Salomon et al ont suggéré un effet protecteur de l'aspirine [39]. Au contraire pour BECK il n'y a aucun effet protecteur [40]. De façon générale le traitement des facteurs de risque et en particulier du terrain athéromateux par des antiagrégants semble plutôt bénéfique mais ceci n'est pas formellement tranché par les auteurs.

Imputabilité

Les cas rapportés depuis la commercialisation évoquent la possibilité d'un rapport de cause à effets entre l'utilisation des inhibiteurs de PDE-5 et la survenue de NOIAN (méthode d'imputabilité de pharmacovigilance). Le délai d'apparition de la NOIAN après la prise médicamenteuse et les cas de réintroduction positive suggèrent un certain degré de responsabilité des inhibiteurs de la PDE-5 [41]. Le délai d'apparition de la maladie, en moyenne de un jour pour le sildénafil et sept jours pour le tadalafil, est tout à fait compatible.

En effet, en raison de la pharmacocinétique, les médicaments sont en général présents dans l'organisme jusqu'à 5 à 7 demi-vies après l'ingestion (correspondant à 1 jour au sildénafil et entre 9 à 13 jours pour le tadalafil). L'existence de plusieurs cas de réintroduction positive est également un critère en faveur de l'imputabilité.

Les autres critères d'imputabilité

Délai de régression des symptômes après l'arrêt du médicament et relation dose/effet, sont difficilement analysables. La NOIAN est une pathologie irréversible et les posologies sont trop variables pour être interprétables. Néanmoins, dans 7 cas, il pourrait exister un effet cumulatif par prise prolongée du traitement pendant plusieurs mois.

Les relations sexuelles pourraient également être mises en cause indifféremment de la prise du médicament. Dans les observations rapportées l'existence d'une relation sexuelle est trop peu souvent rapportée. Seules des études épidémiologiques spécifiques pourraient établir ce lien.

Baisse de la pression artérielle :

Hypotension artérielle nocturne

Le risque de vasodilatation induite et la diminution de la pression artérielle systémique après le traitement avec des inhibiteurs de PDE-5 peuvent être mis en parallèle à la survenue plus fréquente de NOIAN la nuit corrélée à la diminution physiologique de tension artérielle [35, 42]. Il a été montré que l'hypotension artérielle nocturne est un facteur de risque de NOIAN particulièrement quand d'autres facteurs de risque cardiovasculaires sont présents. HAYREH a démontré que les patients atteints d'hypertension artérielle prenant un traitement comme des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion présentent des épisodes d'hypotension nocturne et ont montré une détérioration significative progressive des champs visuels [33, 35, 43].

Les IPDE-5 pourraient produire le même phénomène ou l'amplifier. Dans les cas que nous examinons, le traitement avec des inhibiteurs

de PDE-5 pourrait être un facteur précipitant [42]. Comme le sildénafil et son métabolite actif sont présents dans le sang pour 8 à 12 heures après l'ingestion, une concentration vasculo-active de médicaments peut persister le matin suivant la nuit de l'ingestion [17]. Par ailleurs dans les cas rapportés, un patient traité pour une hypertension artérielle systémique a présenté un événement oculaire défavorable le matin. La conclusion est que l'hypotension artérielle en particulier nocturne, en présence d'autres facteurs de risques vasculaires et une détérioration du système capillaire, peut réduire le flux sanguin de la tête du nerf optique au-dessous d'un seuil critique et jouer ainsi un rôle dans la pathogenèse de la NOIAN.

Action de la vasodilatation sur le réseau capillaire rétinien.

Les études publiées sont contradictoires. PACHE a démontré que le Sildénafil peut causer une dilatation significative des artères rétinienne et des veines chez les sujets sains [44], ce qui est en faveur d'un rôle des inhibiteurs de la PDE-5 dans la régulation du flux sanguin rétinien. Il a été également démontré que le sildénafil entraîne une augmentation du flux sanguin dans les artères oculaires [45], et induit un flux sanguin oculaire pulsatile [46]. Cependant, la dilatation excessive peut aboutir à un ralentissement du débit sanguin au niveau des artères terminales avant que les artéioles ne deviennent capillaires. Si les vaisseaux sont de mauvaise qualité la tension artérielle ne peut s'adapter et le flux de sang systémique chute, voire s'arrête. Ceci pourrait être le cas chez les patients souffrant de dysfonction érectile, ce qui aboutirait à une hypoperfusion et entraînerait des dégâts rétiens hypoxiques.

En revanche, GRUNWALD n'a pas trouvé de changement significatif dans le flux sanguin choroïdal et fovéaire lors de la prise de sildénafil [47]. Sur la base de simples hypothèses, il est impossible de conclure.

Vasodilatation systémique

Des facteurs circulatoires systémiques peuvent être impliqués dans le développement d'ischémie critique au niveau de la tête de nerf optique [48]. La perte massive de sang ou un état de choc peuvent être impliqués dans la survenue d'une NOIAN [25]. Les inhibiteurs de la PDE-5 pourraient causer une hypotension brutale identique [49] et entraîner ainsi le même résultat. En effet, les inhibiteurs de la PDE-5 sont des vasodilatateurs relativement puissants. Par exemple, ils augmentent les effets des dérivés nitrés, et leur co-prescription est contre-indiquée car pouvant entraîner une chute brutale et irréversible de la pression artérielle.

Effet sur l'autorégulation vasculaire

Dans les cas rapportés, plusieurs explications ont été avancées. POMERANZ suggère que le sildénafil peut contribuer à la survenue d'une NOIAN par vasodilatation de la circulation du disque optique et en interférant sur l'autorégulation des vaisseaux de la tête du nerf optique [17]. La circulation sanguine dans la tête du nerf optique est d'une grande complexité [48].

En général, les artères terminales régulent le flux sanguin au niveau capillaire en changeant leur calibre. L'autorégulation joue un rôle très important dans cette circulation constante. Elle maintient la pression capillaire et l'apport nutritif des cellules malgré les changements de la pression de perfusion. Ce phénomène est surtout présent dans les petites artères du cerveau, les reins, la rétine et le nerf optique. Cette autorégulation intervient seulement sur une gamme de pression de perfusion (entre une valeur minimale et maximale). Lorsqu'une hausse ou une baisse de la pression de perfusion est en dessous de la gamme critique, l'autorégulation devient inefficace et s'effondre [48].

L'hypertension artérielle augmente de façon importante les valeurs de seuil de la gamme de pression de l'autorégulation [36].

Cette augmentation du seuil entraîne une plus grande sensibilité aux basses pressions. Le sildénafil pourrait interférer avec l'autorégulation de la vascularisation du nerf optique [16, 17].

Atteintes par obstruction des vaisseaux de la tête de nerf optique :

Enfin, même si cela paraît contradictoire, un autre mécanisme qui pourrait entraîner l'hypoperfusion de la tête du nerf optique serait l'obstruction des vaisseaux [50, 51]. Néanmoins, pendant les essais cliniques, l'incidence des désordres cardiovasculaires sévères et d'infarctus du myocarde n'était pas significativement différente entre le bras traité par sildénafil et celui par placebo. Ce mécanisme ne semble pas être en cause.

Dysfonctionnement endothélial : la dysfonction érectile et la NOIAN ont le même terrain :

La dysfonction érectile et la NOIAN ont les mêmes facteurs prédisposant et de nombreux facteurs de risques communs. Les facteurs de risques vasculaires comme l'hypertension artérielle systémique, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et le diabète ont été décrits pour être associés à la survenue d'une dysfonction érectile [52-55].

Il est donc difficile d'établir si la survenue de NOIAN chez les utilisateurs d'inhibiteurs de PDE-5 est due à une coïncidence, si les médicaments sont une cause ou si simplement ils y contribuent. Il a été aussi démontré que la dysfonction érectile pourrait être la partie visible d'une maladie généralisée vasculaire. En effet il existe une liaison très proche entre la dysfonction érectile et les maladies cardiovasculaires [52, 56-65].

Il a de plus été démontré que le dysfonctionnement endothélial augmente le risque de NOIAN [42, 66].

Ainsi, la dysfonction érectile sélectionne des sujets ayant une maladie endothéliale et donc soumet ces sujets à un plus haut risque de faire une NOIAN.

Par conséquent, la prise d'un traitement par inhibiteur de PDE-5 présente un double risque :

- choisir des sujets à haut risque parce que déjà porteurs d'une maladie endothéliale et dont la probabilité de déclarer une NOIAN pendant le traitement est plus forte ;
- que la maladie endothéliale soit impliquée ou pas, le simple fait de prendre un traitement pour la dysfonction érectile, est un facteur de risque en soit, sans que cela soit lié à l'utilisation réelle des inhibiteurs de PDE-5.

Sous notification possible :

Une sous-notification est possible. En effet, la publication de ces effets secondaires suppose :

- que les praticiens soient conscients de l'existence d'un rapport éventuel entre la NOIAN et la prise d'inhibiteurs de la PDE-5,
- que les patients signalent qu'il utilisent des inhibiteurs de la PDE-5,
- que les ophtalmologistes identifient l'évènement comme en relation avec la prise d'inhibiteurs de la PDE-5.

Décision de la FDA : modification des RCP :

Les ministères de la santé de plusieurs pays (USA, Canada) ont prévenu les usagers de consulter un médecin s'ils constatent une perte de la vision [67, 68].

Une liste de facteurs de risques a été élaborée :

- L'âge supérieur à 50 ans
- Les maladies cardiaques
- L'hypertension artérielle systémique
- L'hypercholestérolémie
- Le diabète
- Le tabagisme
- Certains troubles oculaires préexistants

Dans la mesure où la plupart des patients traités par inhibiteurs de la PDE-5 ont un, voire plusieurs de ces co-facteurs, la mise en garde paraît illusoire. Toutefois, il est nécessaire d'informer les médecins et les utilisateurs afin de permettre une surveillance efficace.

Pour le moment, aucune modification n'a été apportée en France.

Recommandations à faire :

Dans l'état actuel des choses, 4 recommandations peuvent être faites :

- Apprécier la nécessité de la prescription d'un inhibiteur de la PDE-5 chez les patients présentant les facteurs de risque de NOIAN actuellement reconnus.
- Sensibiliser les professionnels de santé et les patients afin qu'ils puissent reconnaître les symptômes.
- Que les professionnels de santé notifient au système de pharmacovigilance de leur pays afin d'alimenter le système d'alerte de pharmacovigilance qui a bien souvent permis de faire évoluer les connaissances sur les médicaments et d'en optimiser l'utilisation.
- En cas de trouble visuel après la prise d'inhibiteurs de la PDE-5, les patients doivent arrêter le traitement et consulter en urgence un spécialiste avant de pouvoir intervenir rapidement et prévenir l'altération de l'autre œil.

CONCLUSION

Plusieurs cas de NOIAN ont été rapportés après l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5. A ce jour, le lien entre ces médicaments et la survenue de NOIAN n'est pas formellement établi.

L'âge supérieur à 50 ans, les facteurs de risque cardiovasculaires et le dysfonctionnement endothélial à l'origine de nombreuses dysfonctions érectiles sont également des facteurs de risque de NOIAN. La plupart des patients traités par inhibiteurs de la PDE-5 présentent donc également certains de ces facteurs de risque. Néanmoins, certaines observations publiées font état de plusieurs cas pour lesquels l'imputabilité a été jugée suffisamment probable pour pousser la FDA à modifier le résumé des caractéristiques du produit. Dans ces observations, même si l'origine de la NOIAN est probablement multifactorielle il est possible que les inhibiteurs de la PDE-5 aient précipité la dégradation de l'acuité visuelle des patients.

A ce jour seulement 19 cas de pharmacovigilance ont été publiés. C'est très peu si l'on considère les millions de prescriptions d'inhi-

biteurs de la PDE-5 de par le monde. Néanmoins, une sous notification des cas reste possible car elle dépend uniquement des médecins. Pour que la notification se fasse, il est nécessaire que les patients déclarent l'utilisation du médicament, et que le praticien soit averti d'un lien potentiel entre la prise d'inhibiteurs de la PDE-5 et la survenue de NOIAN.

Considérant l'augmentation très importante des ventes sans prescription de ces médicaments, des avertissements publics, comme le communiqué de presse de la FDA en 2005 dans le Wall Street Journal sont probablement nécessaires jusqu'à ce que toute la lumière soit faite sur cette affaire.

REFERENCES

- DE BOER B.J., ET AL. : Erectile dysfunction in primary care : prevalence and patient characteristics. The ENIGMA study. *Int. J. Impot Res.*, 2004 ; 16 : 358-364.
- MOREIRA E.D. JR., ET AL. : Prevalence and correlates of erectile dysfunction : results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*, 2001 ; 58 : 583-588.
- GIULIANO F., ET AL. : Prevalence of erectile dysfunction in France : results of an epidemiological survey of a representative sample of 1004 men. *Eur. Urol.*, 2002 ; 42 : 382-389.
- GIULIANO F., ET AL. : Prevalence of erectile dysfunction in France: results of an epidemiological survey conducted on a representative sample of 1004 men. *Prog. Urol.*, 2002 ; 12 : 260-267.
- COSTA P., AVANCES C., WAGNER L. : Erectile dysfunction : knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5.099 men. *Prog. Urol.*, 2003 ; 13 : 85-91.
- BOOLELL M., ET AL. : Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int. J. Impot Res.*, 1996 ; 8 : 47-52.
- <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>
- BEAVO J.A. : Cyclic nucleotide phosphodiesterases : functional implications of multiple isoforms. *Physiol. Rev.*, 1995 ; 75 : 725-748.
- BISCHOFF E. : Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int. J. Impot Res.*, 2004 ; 16 : 11-14.
- MARMOR M.F., KESSLER R. : Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.*, 1999 ; 44 : 153-162.
- DE ROSE A.F., GALLO F., CARMIGNANI G. : Evaluation of sexual activity in patients treated with tadalafil : a randomized prospective placebo-controlled trial. *Int. J. Impot Res.*, 2005 ; 17 : 76-79.
- DRYJA T.P., ET AL. : Frequency of mutations in the gene encoding the alpha subunit rod cGMP-phosphodiesterase in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol., Vis. Sci.*, 1999 ; 40 : 859-865.
- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
- BOLLINGER K., LEE M.S. : Recurrent visual field defect and ischemic optic neuropathy associated with tadalafil rechallenge. *Arch. Ophthalmol.*, 2005 ; 123 : 400-401.
- BOSHIER A., PAMBAKIAN N., SHAKIR S.A. : A case of nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) in a male patient taking sildenafil. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002 ; 40 : 422-423.
- POMERANZ H.D., ET AL. : Sildenafil-associated nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 2002 ; 109 : 584-587.
- POMERANZ H.D., BHAVSAR A.R. : Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra) : a report of seven new cases. *J. Neuroophthalmol.*, 2005 ; 25 : 9-13.
- GRUHN N., FLEDELIUS H.C. : Unilateral optic neuropathy associated with sildenafil intake. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2005 ; 83 : 131-132.
- ESCARAVAGE G.K., JR., WRIGHT J.D. JR., GIVRE S.J. : Tadalafil associated with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2005 ; 123 : 399-400.
- EGAN R., POMERANZ H. : Sildenafil (Viagra) associated anterior ischemic optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2000 ; 118 : 291-292.
- DHEER S., REKHI G.S., MERLYN S. : Sildenafil associated anterior ischaemic optic neuropathy. *J. Assoc. Physicians India*, 2002 ; 50 : 265.
- CUNNINGHAM A.V., SMITH K.H. : Anterior ischemic optic neuropathy associated with viagra. *J. Neuroophthalmol.*, 2001 ; 21 : 22-25.
- AKASH R., ET AL. : Case report : association of combined nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and obstruction of cilioretinal artery with overdose of Viagra. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2005 ; 21 : 315-317.
- PETER N.M., SINGH M.V., FOX P.D. : Tadalafil-associated anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 2005 ; 19 : 715-717.
- HAYREH S. : Anterior ischemic optic neuropathy. VIII. Clinical features and pathogenesis of post-hemorrhagic amaurosis. *Ophthalmology*, 1987 ; 94 : 1488-1502.
- HAYREH S. : Anterior ischemic optic neuropathy. *Arch. Neurol.*, 1981 ; 182 : 29-41.
- JOHNSON L.N., ARNOLD A.C. : Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in state of missouri and los angeles county, California. *J. Neuroophthalmol.*, 1994 ; 14 : 38-44.
- HATTENHAUER M.G., ET AL. : Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997 ; 123 : 103-107.
- BERI M., ET AL. : Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology*, 1987 ; 94 : 1020-1028.
- DERAMO V., ET AL. : Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of elevated cholesterol levels in young patients. *Ophthalmology*, 2003 ; 110 : 1041-1046.
- ELLENBERGER C. : Ischemic optic neuropathy as a possible early complication of vascular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.*, 1979 ; 88 : 1045-1051.
- HAYREH S., SERVAIS G., VIRDI P. : Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology*, 1986 ; 93 : 74-87.
- HAYREH S.S. : Effect of nocturnal blood pressure reduction on retrobulbar hemodynamics in glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2002 ; 240 : 867-868.
- MCGWIN G.J., ET AL. : Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and the treatment of erectile dysfunction. *Br. J. Ophthalmol.*, 2006 ; 90 : 154-157.
- HAYREH S., ET AL. : Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994 ; 118 : 766-780.
- HAYREH S. : Anterior ischemic optic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch. Ophthalmol.*, 1980 ; 98 : 1410-1416.
- BECK R.W., SERVAIS G.E., HAYREH S.S. : Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology*, 1987 ; 94 : 1503-1508.
- BURDE R.M. : Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1993 ; 116 : 759-764.
- SALOMON O., ET AL. : Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 1999 ; 13 : 357-359.
- BECK R.W., ET AL. : Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997 ; 123 : 212-217.
- MOORE N., ET AL. : Adverse drug reaction monitoring : doing it the French way. *Lancet*, 1985 ; 2 : 1056-1058.
- HAYREH S.S. : Erectile dysfunction drugs and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy : is there a cause and effect relationship ? *J. Neuroophthalmol.*, 2005 ; 25 : 295-298.
- HAYREH S.S., ET AL. : Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994 ; 117 : 603-624.
- PACHE M., ET AL. : Sildenafil induces retinal vasodilatation in healthy subjects. *Br. J. Ophthalmol.*, 2002 ; 86 : 156-158.
- KOKSAL M., ET AL. : The effects of sildenafil on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005 ; 83 : 355-359.
- PARIS G., ET AL. : Sildenafil increases ocular perfusion. *Int. Ophthalmol.*, 2001 ; 23 : 355-358.
- GRUNWALD J.E., ET AL. : Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001 ; 131 : 751-755.

48. HAYREH S. : Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2001 ; 20 : 595-624.
49. GANDHI J.S. : Sildenafil-associated NAION. *Ophthalmology*, 2003 ; 110 : 1860-1861.
50. PADMA-NATHAN H., ET AL. : A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology*, 2002 ; 60 : 67-90.
51. MCLEOD D., MARSHALL J., AND KOHNER E.: Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling. *Br. J. Ophthalmol.*, 1980 ; 64 : 247-261.
52. EL-SAKKA A.I., ET AL. : Coronary artery risk factors in patients with erectile dysfunction. *J. Urol.*, 2004 ; 172 : 251-254.
53. KIM S. : Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J. Androl.*, 2000 ; 2 : 161-166.
54. MIRONE V., ET AL. : Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction : results from an Italian epidemiological study. *Eur. Urol.*, 2002 ; 41 : 294-297.
55. ROUMEGUERE T., ET AL. : Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur. Urol.*, 2003 ; 44 : 355-359.
56. MONTORSI P., MONTORSI F., SCHULMAN C. : Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder ? *Eur. Urol.*, 2003 ; 44 : 352-354.
57. COSTA P., ET AL. : Erectile dysfunction : a sentinel symptom. *Prog. Urol.*, 2005 ; 15 : 203-207.
58. BONDIL P., DELMAS V. : "Penis angina" or the current revolution in erectile dysfunction (ED). *Prog. Urol.*, 2005 ; 15 : 1030-1034.
59. BIVALACQUA T.J., ET AL. : Endothelial dysfunction in erectile dysfunction : role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J. Androl.*, 2003 ; 24 : 17-37.
60. SOLOMON H., MAN J.W., JACKSON G. : Erectile dysfunction and the cardiovascular patient : endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart.*, 2003 ; 89 : 251-253.
61. SPEEL T.G., VAN LANGEN H., MEULEMAN E.J. : The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur. Urol.*, 2003 ; 44 : 366-370.
62. KIRBY M. ET AL. : Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease ? *Int. J. Clin. Pract.*, 2001 ; 55 : 614-618.
63. CHEITLIN M.D. : Erectile dysfunction : the earliest sign of generalized vascular disease ? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004 ; 43 : 185-186.
64. BURCHARDT M., ET AL. : Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. *Int. J. Impot Res.*, 2001 ; 13 : 276-281.
65. O'KANE P.D., JACKSON G. Erectile dysfunction : is there silent obstructive coronary artery disease ? *Int. J. Clin. Pract.*, 2001 ; 55 : 219-220.
66. HAEFLIGER I., ET AL. : The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation : a new concept in ophthalmology ? *Surv. Ophthalmol.*, 1994 ; 39 : 123-132.
67. FDA. Updates labeling for erectile dysfunction drugs. *FDA consum.*, 2005 ; 39 : 3.
68. VIAGRA'S APPROVED LABEL. : <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/Viagra.HTM>.

SUMMARY

Treatment of erectile dysfunction by phosphodiesterase-5 inhibitors and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NOIAN)

Introduction : Following the notification of forty cases of varying degrees of vision loss in patients using phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors, the FDA (Food and Drug Administration) examined the possible link between these treatments of erectile dysfunction and NOIAN (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy). Following this investigation, the FDA requested modification of the summary of product characteristics (SPC) for this therapeutic category. The authors review this problem, especially in France.

Method : The authors performed a search of the Pubmed database and the French Pharmacovigilance database.

Results : Since September 2006, 11 publications concerning 19 cases (14 with sildenafil and 2 with tadalafil) have been published. The mean age of these patients was 59.5 years (range: 42 to 69). Doses varied from 50 to 100 mg for sildenafil and 20 mg for tadalafil. Adverse effects (loss of visual acuity and decreased visual field) occurred between 30 min and 36 h after oral dosing. In 5 cases, treatment had been taken for more than one year. Ocular fundus examination showed papilloedema associated with several haemorrhages. Three patients presented a positive challenge. Several patients had a known risk factor for the development of NOIAN. One case was also reported to French Pharmacovigilance.

Discussion : The population with erectile dysfunction also often presents generalized endothelial disease, which also constitutes a risk factor for NOIAN. Although no cases of NOIAN were reported during the initial clinical trials, the rapid onset of NOIAN after the dose of PDE-5 inhibitor and several cases of positive challenge suggest a possible causal relationship with these drugs. The ocular action of PDE-5 inhibitors could be explained by a modification of retinal blood flow related to their pharmacological effects.

Conclusion : The link between PDE-5 inhibitors and NOIAN has not been formally established. Before new studies are conducted to clarify this situation, practitioners must be aware of the potential ocular adverse effects related to the dose of PDE-5 inhibitors so that they can inform patients and notify any new cases. The SPCs of PDE-5 inhibitors were modified at the request of the FDA on 8 July 2005.

Key words : erectile dysfunction, optic neuropathy, adverse drug reaction, sildenafil, tadalafil, vardenafil, phosphodiesterase-5 inhibitors, vision loss, nonarteritic ischemic neuropathy optique (NAION).