

Résumés des communications consacrées aux problèmes sexuels, au 98^e congrès annuel de l'American Urological Association

(AUA, Chicago, avril 2003)

Jacques BUVAT

CETPARP, Lille

I. INTRODUCTION

Le congrès 2003 de l'AUA n'a pas failli à la tradition. Grande messe du monde urologique, il a été fréquenté par plus de 10 000 spécialistes venus du monde entier. Alors que la part faite à l'étude de la sexualité s'y était notablement réduite ces dernières années, le cru 2003 a fait exception. Il y a particulièrement consacré plusieurs « podium sessions », contre une seule l'an dernier, ainsi que plus de sessions posters que les autres années. On trouvera ci après les résumés des principales communications libres, orales ou affichées consacrées aux aspects épidémiologiques et cliniques des problèmes sexuels, ainsi qu'un survol plus superficiel des nombreuses communications consacrées à la recherche fondamentale, aujourd'hui très active en ce domaine. On ne s'étonnera pas du peu de références aux aspects psychologiques, relativement négligés dans ce congrès eu égard à sa fréquentation principalement urologique.

II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DES DYSFONCTIONS SEXUELLES

1. Problèmes d'érection

L'étude canadienne de Grover et coll. (abstract 1247) a fourni une nouvelle confirmation des relations entre problèmes d'érection et maladies cardio-vasculaires : 75 médecins canadiens ont évalué systématiquement la fonction érectile de leurs consultants (6348 hommes de 40 à 79 ans). Vingt pour cent des 3376 qui avaient accepté de participer à l'enquête avaient une maladie cardio-vasculaire (insuffisance coronarienne, vasculaire cérébrale, ou artérite des membres inférieurs). Le risque de problèmes d'érection était significativement augmenté dans ce groupe (risque relatif : 1,54 ; $p < 0.0001$), y compris chez les hommes les plus jeunes (41 à 49 ans), et le restait après ajustement pour l'âge (1,86).

Billups et coll. (abstract 1254) ont fourni de nouveaux arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle les problèmes d'érection seraient souvent le premier témoin d'une dysfonction endothéliale. Ils ont comparé, chez 30 hommes jeunes (âge moyen de 46,2 ans) avec problèmes d'érection et 26 témoins de même âge à fonction érectile normale, des paramètres vasculaires structurels (épaisseur de l'intima, présence de calcifications coronaires, compliance, distensibilité, vitesses systoliques maximales) et fonctionnels (augmentation du diamètre de l'artère brachiale en réponse à l'ischémie induite par la réduction du flux artériel, -marqueur aujourd'hui classique de la fonction endothéliale-, et réponse de la même artère brachiale à la nitroglycérine). Seuls ces paramètres fonctionnels, mais pas les paramètres structurels, se sont avérés significativement altérés chez les hommes avec problème d'érection, suggérant l'existence chez eux d'une maladie vasculaire à son tout début, encore au stade de dysfonction endothéliale.

Penson et coll. (abstract 1319) ont administré différents inventaires et questionnaires à 110 hommes avec problème d'érection, comparant diabétiques ($n = 20$) et non diabétiques. Ils ont conclu que les diabétiques étaient différents en ce que leurs problèmes d'érection étaient plus prononcés que ceux des non diabétiques, étaient associés à des scores de désir et de satisfaction sexuelle plus faibles, et avaient un retentissement plus important sur leur vie émotionnelle et leur qualité de vie.

Correspondance :

Dr Jacques Buvat - CETPARP, 3 rue Carolus 59000 Lille -
Email jacques-buvat@wanadoo.fr

2. Ejaculation prématurée

Carson et coll. (abstract 1249) ont évalué la prévalence de l'éjaculation prématurée aux USA dans une étude multicentrique consacrée à des hommes de plus de 40 ans, blancs, noirs ou de souche hispanique, ne présentant pas de problème d'érection.

Mille trois cent vingt américains ont ainsi été interrogés téléphoniquement sur la fréquence à laquelle leur éjaculation était survenue prématurément au cours des trois derniers mois. Dix huit pour cent répondirent que c'était toujours, presque toujours ou habituellement le cas et 49% que ça l'était quelquefois. La prévalence de l'éjaculation prématurée « habituelle » augmenta de façon significative avec l'âge (40-49 ans : 16% ; 50-59 : 13% ; > 60 : 27%), ce qui n'est pas classique. La proportion des hommes éjaculant toujours ou habituellement *ante portas* était de 3% chez les blancs, 9% chez les noirs et 16% chez les hispaniques. L'éjaculation prématurée ne constituait un problème gênant que pour 11% de ces hommes, et moins de 3% avaient demandé de l'aide pour le résoudre. Cependant, interrogés à ce sujet, 24% répondirent qu'ils pourraient être intéressés à essayer un traitement.

On lit parfois que la circoncision peut améliorer l'éjaculation prématurée en diminuant la sensibilité du gland. Bleustein et coll. (abstract 1230) ont étudié ce paramètre à l'aide de méthodes objectives et trouvé qu'en réalité, à âge égal, la sensibilité du gland était strictement identique chez les circoncis et les non circoncis.

3. Autres problèmes d'éjaculation

L'étude hollandaise de Schouren et coll., (Krimpen study, abstract 1250) a mis en évidence, simultanément à l'augmentation bien connue des problèmes d'érection, une augmentation des problèmes d'éjaculation avec l'âge, et a pour la première fois quantifié leur prévalence de façon objective. Il s'agissait le plus souvent d'une éjaculation retardée ou d'une diminution, voire d'une absence d'éjaculat, les deux anomalies étant souvent associées. Ces problèmes concernaient 38% de ces hommes de plus de 50 ans, un tiers s'en estimant gênés, alors que la proportion des sujets gênés par leurs problèmes d'érection était plus importante, 55%. Il est à noter que dans cette étude longitudinale (suivi pendant 4 ans) la gêne causée par ces problèmes sexuels ne s'est pas atténuée avec le temps.

4. Problèmes sexuels et problèmes prostatato-urinaires

Depuis 3 ans, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré une augmentation significative de la prévalence des problèmes d'érection chez les sujets souffrant de « LUTS » (Low Urinary Tract Symptoms) ou symptômes fonctionnels en rapport avec le bas appareil urinaire. De nombreuses présentations ont confirmé cette association à Chicago.

Mc Vary et coll. (abstract 1252) ont rapporté des résultats de la MTOPS Study (portant sur 2912 hommes) et démontrant une association significative entre problèmes sexuels et urinaires en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). L'intérêt de leur présentation est d'avoir montré que

l'association concernait non seulement les problèmes d'érection mais pratiquement tous les types de problèmes sexuels masculins (incluant ceux de désir et d'éjaculation). L'index des symptômes urinaires de l'AUA était corrélé significativement avec chacun des scores du Likert Scale Sexual Function qui est l'inventaire sexuel aujourd'hui classique d'O'Leary. Plusieurs types de problèmes sexuels, dont ceux d'érection, étaient également corrélés à l'ancienneté des problèmes urinaires.

Chung et coll. (abstract 1253) ont trouvé une corrélation identique dans l'Olmstead County Study of Urinary Symptoms and Health Status (OCS) en ce qui concerne plus particulièrement les problèmes d'érection et d'éjaculation. Cette étude a inclus 2115 caucasiens de 40 à 79 ans. La corrélation entre symptômes urinaires et problèmes sexuels diminuait avec l'âge mais persistait chez les plus âgés. De façon intéressante, il existait aussi dans cette étude une corrélation très significative entre symptômes urinaires et diminution de l'intérêt sexuel, particulièrement notable dans le groupe 40-60 ans.

Une actualisation de la Cologne Men Survey (Braun et al., abstract 1321) prenant en compte 4489 réponses (sur 8000 questionnaires envoyés) a également confirmé la fréquence des problèmes d'érection en cas de LUTS (70% des cas), les symptômes du bas appareil urinaire semblant constituer un facteur de risque indépendant de l'âge pour les problèmes d'érection. Altwein et coll. (abstract 1328) ont aussi rapporté une corrélation entre intensité des symptômes urinaires mesurés par l'IPSS et problèmes d'érection chez 6768 hommes ayant consulté un urologue pour LUTS en rapport avec une HBP. Trente sept pour cent des sujets avec HBP et problèmes d'érection en étaient franchement gênés et seuls 19% y semblaient indifférents.

Enfin, dans leur étude prospective Chen et coll. ont observé une prévalence particulièrement importante de problèmes sexuels de tous types chez des hommes jeunes avec prostatite ou douleurs pelviennes chroniques. L'âge moyen des 147 sujets évalués était de 30 ans et la durée moyenne des problèmes prostatiques ou des douleurs de 5,9 années. Quatre vingt quinze de ces sujets (64%) avaient un problème sexuel : problème d'éjaculation (55% des 95), incluant éjaculation douloureuse (31%), éjaculation prématurée (26%), et anéjaculation (5%), ou diminution de l'excitation (42%) ou de la satisfaction sexuelle (49%). Soixante trois pour cent de ces hommes présentaient plus de deux types de problème sexuel. La fréquence des problèmes sexuels n'était pas corrélée à la sévérité du problème urologique. Les scores de qualité de vie étaient diminués chez 96% de ces hommes.

L'étude fondamentale de Chang et coll. (abstract 1216) fournit une hypothèse physiopathologique susceptible de rendre compte de cette association problèmes urinaires et d'érection : la création chez le rat d'une rétention urinaire partielle par constriction de l'urètre induit en deux semaines une diminution de l'activité NO synthase et de la production endogène de NO dans les corps caverneux. Chez ces animaux l'augmentation de la phosphorylation de la chaîne

légère de la myosine confirme l'existence d'une augmentation du tonus basal des fibres musculaires lisses des corps caverneux susceptible de gêner la mise en érection.

5. Dysfonctions sexuelles féminines

Holloway et coll. (abstract 1255) ont trouvé une prévalence importante de dysfonctions sexuelles chez 1101 femmes américaines, blanches pour les deux tiers, après évaluation par questionnaire. Le problème le plus fréquent était le désir sexuel hypoactif : 25% des 21-30 ans, 89% au-delà de 80 ans. Les problèmes d'excitation (essentiellement traduits par des problèmes de lubrification) étaient présents chez 7% des 21-30 ans et 72% des plus de 80 ans, et les problèmes orgasmiques (environ 12% des 21-30 ans et 45% au-delà de 80 ans) étaient comme les précédents significativement corrélés à l'âge. Une proportion importante (sans plus de précision !) des femmes de plus de 60 ans se déclara gênée par ces problèmes sexuels, et exprima le souhait d'un traitement.

Braun et coll. (Cologne Females Survey, abstract 1325) ont également observé, cette fois chez 3089 femmes allemandes, une prévalence élevée de dysfonctions sexuelles de tous types, augmentant avec l'âge : 46% de 20 à 29 ans, 54% de 30 à 39, 55% de 40 à 49, 67% de 50 et 59, 77% de 60 à 69 et 73% au delà de 70 ans. Ces problèmes sexuels avaient un impact significatif sur la qualité de vie. Ces auteurs ont aussi trouvé une augmentation de la prévalence des problèmes sexuels féminins en association avec certaines maladies telles qu'hypertension artérielle (81%), diabète sucré (93%), et antécédents de chirurgie pelvienne suggérant l'intervention de facteurs organiques dans certains cas.

III. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

1. Traitements oraux des problèmes d'érection

a) Sildéfanil

Montorsi a montré le premier qu'on pouvait augmenter les chances de récupération d'une fonction érectile satisfaisante après chirurgie radicale du cancer de la prostate en induisant des érections plusieurs fois par semaine au moyen d'injections intra-caverneuses de Prostaglandine E1, commencées avant même la reprise d'activité sexuelle, dès que le patient avait récupéré une continence urinaire correcte. L'hypothèse à la base de ce traitement est qu'en oxygénant périodiquement le tissu caverneux, ces érections pharmacologiques induiraient une synthèse locale de TGFb susceptible de prévenir sa fibrose. Montorsi rapporta également il y a deux ans que la prise de Sildéfanil (Viagra®) au coucher augmentait les érections nocturnes mesurées par rigidimétrie, et qu'il commençait de ce fait de le tester dans cette indication, en espérant les mêmes effets que ceux de la PGE1 au prix d'un traitement moins invasif. C'est à Chicago que Padma-Nathan et coll. (abstract 1402) ont pour la première fois confirmé de façon objective l'efficacité du Viagra® dans cette indication. Leur étude en double insu contre placebo a porté sur 76 hommes avec cancer de la prostate et fonction érectile normale avant prostatectomie

avec essai de préservation des nerfs caverneux. La prise vespérale quotidienne de Sildéfanil pendant 6 mois augmenta significativement la proportion de ceux qui récupèrent des érections normales en l'absence de tout traitement (rapports sexuels satisfaisants deux mois après l'arrêt du Viagra®, soit 9 mois après l'opération) : 27% après Sildéfanil contre 4% après placebo. Au cours de sa « State of the Art Lecture » sur le traitement des problèmes sexuels après traitement du cancer de la prostate, Montorsi annonça quant à lui qu'il testait actuellement le Tadalafil (Cialis®) dans la même indication, espérant que l'allongement de la durée d'imprégnation pharmacologique résultant de la demi-vie plus longue de ce produit pourrait encore améliorer ce résultat en augmentant le nombre et la durée des érections induites dans les suites de l'intervention.

Nurnberg et coll. (abstract 1403) ont par ailleurs rapporté une extension de leur première étude consacrée au traitement des troubles sexuels induits par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Elle a confirmé que le Viagra® améliorerait de façon très supérieure au placebo les problèmes d'érection, et à un moindre degré les problèmes d'orgasme.

L'association androgènes-inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (PDE V) a le vent en poupe. Des rapports anecdotiques ont suggéré il y a déjà longtemps la nécessité d'un taux circulant minimum de testostérone pour une pleine efficacité du Sildéfanil. Ce dernier échouerait en effet chez certains hommes hypogonadiques, et son association à une androgénothérapie restaurerait son efficacité. Aucune étude n'avait cependant jusqu'ici cherché à confirmer l'intérêt de cette association.

C'est maintenant chose faite avec deux études présentées à Chicago et consacrées à ce possible rôle du déficit androgénique dans certains échecs du Viagra®. Le poster de Rosenthal et coll. (abstract 1408) a porté sur 80 hommes non répondeurs à 100 mg de Sildéfanil. Vingt quatre avaient un taux de testostérone inférieur à 4 ng/ml (bas ou normal bas, la limite inférieure de la norme étant généralement placée à 3 ng/ml). Ils ont reçu de la testostérone pendant 4 semaines sous forme du gel AndroGel® avant de reprendre Viagra®. Vingt deux (92%) se jugèrent améliorés par l'association Sildéfanil-AndroGel®. Il manquait cependant à cette étude un groupe témoin traité par Sildéfanil + placebo pour être tout à fait convaincante.

C'est ce qui a été fait dans l'étude de Shabsigh et coll. (abstract 954) : elle a porté sur 75 sujets présentant également des problèmes d'érection ne répondant pas à 100 mg de Viagra® (âge moyen de 58,5 ans). Tous avaient un taux de testostérone inférieur à 4 ng/ml. Ils ont cette fois été répartis en deux groupes, auxquels ont été attribué de façon randomisée et en double aveugle soit Sildéfanil + placebo, soit Sildéfanil + AndroGel® pendant 3 mois. Après un mois, tant les scores des domaines fonction érectile et fonction orgasmique de l'IIEF que la proportion des réponses positives à la question d'efficacité globale (« ce traitement a-t-il amélioré vos érections ? ») étaient significativement supérieurs dans le groupe AndroGel®. Cependant, au cours

des 2 mois suivants la différence entre les groupes AndroGel® et placebo s'amenuisa, et n'atteignit plus le niveau de la signification statistique. La qualité des érections obtenues initialement dans le groupe Sildénafil-AndroGel® n'avait pas diminué avec le temps, mais celle des patients du groupe Sildénafil-placebo s'était progressivement améliorée, quoique restant inférieure. Il est bien connu que la répétition des essais peut améliorer les résultats du Sildénafil chez les sujets qui acceptent de persévérer en cas d'échec initial. Cette étude fournit néanmoins des arguments en faveur de la supplémentation en testostérone des sujets avec testostérone basse ou normale basse dont les problèmes d'érection ne sont pas améliorés par les inhibiteurs de la PDE V.

Une étude d'Aversa et coll. récemment publiée dans « Clinical Endocrinology » rapporte des résultats proches dans un petit groupe de 20 hommes avec testostérone normale basse (3 à 4,5 ng/ml), et non améliorés par 100 mg de Viagra®. L'association au Viagra® de patchs de testostérone a mieux amélioré ces résultats que ne l'ont fait des patchs placebo. Une quatrième et dernière étude, provenant de l'équipe moscovite de Kalichenko et coll., et de méthodologie moins rigoureuse (pas de groupe témoin), vient de paraître dans « Aging Male ». Ses résultats vont dans le même sens. Il s'agissait cette fois de 120 diabétiques non améliorés par Viagra®, dont la valeur moyenne de la testostérone était significativement plus basse que celle d'un groupe de diabétiques améliorés par Viagra®. L'association d'une testostérone administrable par voie orale, l'undécanoate de testostérone ou Pantestone®, fut suivie d'une amélioration des résultats du Viagra® dans plus de 80% des cas.

Il faut encore préciser que le degré de signification statistique des différences observées entre groupes testostérone et placebo était faible dans les 4 études précédentes. Il faudra donc attendre les résultats d'essais ayant inclus des effectifs plus importants pour conclure définitivement. Si cette action potentialisatrice de la testostérone sur l'activité du Sildénafil était confirmée, il s'agirait de la première preuve objective d'un effet bénéfique d'une supplémentation androgénique sur la fonction sexuelle de l'homme âgé. Plusieurs études cas témoins ont établi sans conteste possible la réalité d'autres types d'effets bénéfiques de cette supplémentation chez le sujet âgé avec déficit androgénique : amélioration de la composition corporelle (proportions respectives des masses maigre et grasse), de la densité minérale osseuse, et de différents paramètres cognitifs et de qualité de vie. Mais paradoxalement la preuve de son utilité n'a encore jamais été faite en ce qui concerne la fonction sexuelle. Ceci confirme s'il en était besoin que le facteur hormonal ne joue pas un rôle prépondérant dans les problèmes sexuels du sujet âgé.

Le groupe de Brock a étudié sous un autre angle les échecs du Viagra®. Il s'est intéressé aux diabétiques, l'une des populations dans laquelle le taux d'échec des inhibiteurs de la PDE V est le plus élevé. Chez ce type de patients, l'un des principaux mécanismes des problèmes d'érection est la dysfonction endothéliale, conséquence d'une production

excessive de radicaux libres. Ils ont donc testé la possibilité d'améliorer les résultats du Sildénafil en y associant de la vitamine E, un anti-oxydant susceptible de protéger des effets nocifs des radicaux libres. Dans une première étude (abstract 1312), ils ont montré que chez le rat diabétique le Sildénafil induisait une augmentation compensatrice de l'activité PDE V susceptible de contribuer à la résistance au traitement. L'association de vitamine E diminua cette augmentation compensatrice et potentialisa l'effet du Sildénafil. Dans une seconde étude, cette fois clinique, ouverte et consacrée à 59 hommes avec problèmes d'érection ne répondant pas au Sildénafil, le même groupe (Kuan et Brock, abstract 1417) a obtenu, en combinant 800 UI de Vitamine E et 5 mg d'acide folique au Sildénafil, une amélioration de la réponse (rapports sexuels satisfaisants) dans 32 cas (58%). L'intérêt de cette association mérite avant tout d'être confirmée dans une étude cas-témoin.

Hopps et Mulhall (abstract 1401) ont quant à eux rapporté une étude intéressante consacrée au traitement par Sildénafil de 32 hommes présentant à la fois des problèmes d'érection et des symptômes du bas appareil urinaire (LUTS) (Score IPSS \geq 10). Leurs résultats plaident en faveur d'un mécanisme commun aux deux types de problèmes puisque le Sildénafil améliora non seulement les problèmes d'érection (normalisation du domaine érectile de l'IIEF dans 75% des cas) mais aussi les problèmes urinaires (amélioration chez 62%, avec chez 32% diminution d'au moins 5 points du score IPSS). L'effet bénéfique urinaire pourrait provenir d'une relaxation des muscles lisses de la prostate et du col vésical.

b) Tadalafil

Le Cialis® a confirmé son efficacité et sa bonne tolérance dans plusieurs essais rapportés à Chicago. Montorsi (abstract 947) a décrit sa tolérance à long terme à partir d'un grand essai européen multicentrique (1173 hommes, âge moyen 57 ans, tous types d'étiologies confondus). 870 patients ont reçu 10 mg ou plus, dont 574 20 mg, pendant au moins un an. Quatre vingt trois pour cent des hommes ayant commencé l'étude avec 10 mg passèrent à 20 mg à un moment ou à un autre. Les effets indésirables répertoriés (compte non tenu de l'imputabilité au traitement) ont inclus céphalées (15% des sujets), dyspepsie (11%), infections (10%), rachialgies (7%) et symptômes de rhinite (6%). Le taux d'arrêt du traitement pour effet indésirable (lié ou non au traitement) a été de 5%. Trois décès sont survenus au cours de l'étude. Aucun n'a été attribué au traitement par les investigateurs. Dans l'ensemble le Tadalafil a donc fait preuve d'une bonne tolérance à long terme.

Le Tadalafil inhibe non seulement la phosphodiesterase de type 5 mais aussi celle de type 11. On ne connaît pas bien le rôle physiologique de cette dernière mais il semble qu'elle puisse intervenir dans le contrôle de la spermatogénèse. D'ailleurs une étude de toxicité a montré qu'en administration chronique le Tadalafil l'altérait de façon marquée chez le chien Beagle. Ce risque semble cependant écarté chez l'homme, au moins normal, selon l'étude en double insu contre placebo d'Hellstrom (abstract 948) : l'administration

quotidienne de Tadalafil pendant 6 mois, aux doses de 10 ou 20 mg, ne modifie de façon significative ni le spermogramme, ni les taux de FSH ou de testostérone.

Seftel (abstract 1404) a aussi rapporté une étude multicentrique en double insu contre placebo beaucoup plus classique. Elle confirmait l'efficacité du Cialis® dans une population d'hommes américains (taux de rapports sexuels satisfaisants de 68%, proportion d'hommes jugeant leurs érections améliorées de 78%, taux d'arrêts du traitement pour effets indésirables de seulement 5% contre 2% sous placebo avec la dose de 20 mg).

c) Vardénafil

Deux nouvelles études randomisées contre placebo (Vezina et al., abstract 949 ; Donatucci et al., abstract 950) ont confirmé l'amélioration de la qualité des rapports sexuels sous 10 et 20 mg de Levitra® (Vardénafil). Elles ont démontré une amélioration significative de l'Index International de la Fonction Erectile (IIEF) en ce qui concerne les domaines fonctions érectile et orgasmique, satisfaction tirée des rapports, et satisfaction d'ensemble. Ces études ont également confirmé la bonne tolérance du Levitra® dont le spectre des effets indésirables est assez proche de celui du Sildénafil (Viagra®).

Leur intensité est généralement minime ou au plus modérée. Dans l'étude de Donatucci, les taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables liés au traitement étaient de 3,4% avec la dose de 10 mg et 7,6% avec celle de 20 mg. Bischoff et coll. (abstract 1347), ont également rapporté que chez le lapin, le Vardénafil améliorait les érections pendant une durée équivalant à 4 fois sa demi-vie plasmatique. S'il en était de même dans l'espèce humaine où sa demi-vie est de 4 à 5h, on pourrait espérer une durée d'action de plus de 15 heures. Ceci reste à démontrer.

d) Autres traitements pharmacologiques des problèmes d'érection

Steidle et coll. (abstract 953) ont rapporté deux études de phase 2 consacrées à l'utilisation à domicile d'une nouvelle crème d'Alprostadil (ou Prostaglandine E1 = PGE1) associée à un facilitateur d'absorption. Plusieurs concentrations de PGE1 ont été testées, et les résultats ont été principalement évalués à l'aide du domaine Fonction Erectile de l'IIEF.

Seules les deux doses les plus élevées (200 et 300 µg) ont obtenu des résultats véritablement significatifs (augmentation du score moyen du domaine fonction érectile de respectivement 5,18 et 9,44, $p < 0.001$), au prix de taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables essentiellement locaux de 8 et 14%. Ces deux études permettent difficilement de se faire une idée de la signification clinique des améliorations constatées par l'IIEF (induction d'une véritable rigidité, ou d'une simple intumescence, à l'instar de ce qu'on observe avec l'administration intra-urétrale de PGE1 type système Muse®?). Il semble en tous cas que le laboratoire ait décidé de poursuivre le développement de ce nouveau traitement jusque la mise sur le marché.

e) Associations de plusieurs traitements pharmacologiques chez les hommes avec problème d'érection résistant aux monothérapies.

On discute depuis longtemps de l'intérêt d'associer Apomorphine et Sildénafil en cas de problème d'érection résistant à l'un et à l'autre médicament, sur la foi d'un travail expérimental ayant montré une potentialisation de leurs effets respectifs chez le rat, probablement du fait de leurs sites d'action différents.

Alors qu'aucune étude objective n'a jusqu'à présent étudié l'efficacité d'une telle association dans l'espèce humaine, Sommer et al. (poster 1406) ont rapporté des résultats concernant sa tolérance. Les associations exposent en effet au risque de potentialisation des effets indésirables. Ils ont comparé en double insu les effets de 100 mg de Sildénafil, de 3 mg d'Apomorphine, de leur association, et d'un placebo sur toute une série de paramètres dont la tension artérielle et l'électrocardiogramme. Leur étude n'a pas montré d'augmentation des effets indésirables avec l'association, particulièrement en ce qui concerne les paramètres cardio-vasculaires. La prudence doit cependant rester de mise car cette étude n'a inclus que 30 hommes, en bonne santé, alors que les hommes chez qui on envisage ce type d'association du fait de l'échec du Sildénafil sont souvent âgés et porteurs de problèmes cardio-vasculaires.

Un poster de Raina et coll. (abstract 1320) a aussi rapporté qu'en cas de problème d'érection après prostatectomie radicale, situation où le Sildénafil échoue souvent, l'association du système Muse® améliore rigidité et satisfaction sexuelle chez 80% des sujets (étude ouverte et donc résultats à confirmer).

2. Traitement pharmacologique de l'éjaculation prématurée

Éjaculation prématurée et problèmes d'érection sont souvent associés : parfois une éjaculation prématurée primaire (ayant existé dès les premiers rapports) a précédé le problème d'érection : une étude épidémiologique rapportée à Chicago a montré que l'éjaculation prématurée constituait un facteur de risque pour les problèmes d'érection, qui surviennent près de 5 fois plus souvent chez les hommes qui en sont affectés ; d'autres fois, l'éjaculation prématurée s'installe de façon concomitante au problème d'érection ; il peut alors s'agir d'une authentique éjaculation prématurée, par incapacité à retarder le moment de l'éjaculation, mais d'autres fois aussi d'une fausse éjaculation prématurée, traduisant le renoncement à la retarder, sinon même sa précipitation, par peur de perdre l'érection en cas de prolongation du rapport, ce que beaucoup d'hommes vivent comme beaucoup plus grave et dévalorisant que l'éjaculation prématurée.

Lobik et al. (abstract 1414) ont consacré une étude ouverte aux éjaculateurs prématurés secondaires (ceux qui le sont devenus après une phase de contrôle normal de l'éjaculation). Parmi les 38 hommes qui les avaient consulté pour ce motif en 2001, la plupart présentaient également des problèmes d'érection à des degrés divers. Ils les ont traité par le Sildénafil et ont obtenu chez 36 (95%) un allongement

considérable du délai éjaculatoire (en moyenne 212 secondes contre 44 avant traitement). Ceci tend à confirmer que bon nombre de problèmes d'éjaculation prématurée secondaires peuvent être la conséquence de problèmes d'érection. Les bons résultats du Sildénafil employé seul chez ce type de patients restent cependant à confirmer dans une étude cas-témoin. Les quelques études contrôlées qui lui ont été consacrées chez les éjaculateurs prématurés ont donné des résultats discordants, et négatifs pour celle dont la méthodologie était la plus rigoureuse. La série de Lobik contenait peut être une majorité de fausses éjaculations prématurées.

On connaît par ailleurs la capacité des anti-dépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) à prolonger le délai éjaculatoire, et l'utilisation qui en a été faite dans le traitement de l'éjaculation prématurée. Cet effet retardant a été confirmé dans de nombreuses études en double aveugle contre placebo. Voici 18 mois, Montorsi avait aussi rapporté dans une étude contrôlée que l'association du Sildénafil à un IRS renforçait de façon significative l'effet bénéfique de l'IRS sur le délai éjaculatoire. Ces résultats ont été confirmés à Chicago par la communication de Lozano et Castane (abstract 956), consacrée à des éjaculateurs primaires âgés. Ils ont observé que sous Sertraline seule le délai éjaculatoire passait de 0,5 à 4,6 minutes tandis que sous Sertraline + Sildénafil il passait de 0,5 à 6,2 minutes, avec en plus un bénéfice supérieur en termes de satisfaction. Resterait bien sûr à discuter la place à donner au traitement pharmacologique par rapport aux prises en charge comportementales dans le traitement de l'éjaculation prématurée.

3. Traitements pharmacologiques des problèmes sexuels féminins.

a) Viagra® et troubles de l'excitation sexuelle féminine

Berman et al. (abstract 375) ont actualisé leur étude en double insu contre placebo déjà rapportée en partie en Septembre 2002, au congrès de l'ISSIR à Montréal. 52 américaines ménopausées et 150 autres hystérectomisées, présentant toutes un trouble de l'excitation sexuelle (avant tout traduit par des troubles de la lubrification) en dépit de taux circulants normaux ou normalisés d'estradiol et de testostérone, ont reçu pendant 12 semaines un placebo ou du Sildénafil donné à dose flexible (25 à 100 mg). La proportion des femmes rapportant une augmentation de leurs sensations génitales et de leur satisfaction sexuelle s'avéra modérément mais significativement ($p < 0,02$) plus élevée sous Sildénafil que sous placebo. En fait aucune différence ne fut trouvée chez les femmes dont le désir sexuel avait diminué secondairement au problème d'excitation (les femmes avec diminution primaire du désir sexuel avaient été exclues de l'étude). Par contre l'effet bénéfique du Sildénafil s'avéra très significatif chez les femmes sans diminution du désir en ce qui concerne la lubrification vaginale ($p < 0,02$), la capacité à atteindre l'orgasme ($p < 0,02$), et l'ensemble de l'expérience sexuelle ($p = 0,0001$). A titre d'exemple 50% des femmes avec trouble de l'excitation sans trouble secondaire du désir ont rapporté une augmentation de la satisfaction

sexuelle sous Sildénafil contre 20% sous placebo. La tolérance au Sildénafil ne différa pas de ce qui a été rapporté chez l'homme.

Cette étude est la première à avoir démontré objectivement la possibilité d'améliorer un problème sexuel féminin par un traitement pharmacologique. Elle vient d'être confirmée par une autre étude en double insu contre placebo toujours consacrée au Sildénafil, mais cette fois chez un petit groupe de 19 femmes anglaises avec problèmes sexuels secondaires à leur sclérose en plaques (Das Gupta et al., abstract 1420, étude en cross over). Cette étude a aussi observé une amélioration significative ($p < 0,05$) de la lubrification et des sensations génitales au cours de la phase Sildénafil. L'effet bénéfique du Sildénafil s'explique *a priori* par le rôle important que joue la voie monoxyde d'azote-GMP cyclique dans la régulation du flux sanguin vaginal, bien démontrée au cours du même congrès par le groupe de Boston dans une étude consacrée au tissu vaginal de la lapine (Kim et al., abstract 1209).

Il faut cependant souligner que jusqu'à présent l'intérêt thérapeutique du Sildénafil chez la femme n'a été démontré que dans cette indication très spécifique du trouble de l'excitation sexuelle féminine sans trouble du désir associé, soit une dysfonction relativement peu fréquente. De plus le Viagra® n'a pas en France l'AMM pour utilisation chez la femme.

b) Traitements locaux

L'application locale d'une crème contenant de l'Alprostadil (PGE1) et un nouveau facilitateur d'absorption a également été testée chez la femme dans l'espoir d'augmenter la relaxation des muscles lisses génitaux et l'afflux sanguin local. Shabsigh et al. (abstract 1322) ont rapporté ses résultats chez 98 femmes en période d'activité génitale. Il s'agissait d'une étude en double insu contre placebo (crème sans PGE1). Le résultat le plus intéressant a été l'ampleur de l'effet placebo, puisque 50% des femmes ont rapporté une amélioration de leur excitation, quelle que soit la crème utilisée (placebo, ou avec PGE1) ! Ce qui rappelle, s'il en était besoin, qu'autoriser et encourager les femmes qui consultent pour problème d'excitation sexuelle à toucher leurs organes génitaux, que ce soit pour s'auto-stimuler comme on le leur conseille lors des prises en charge sexologiques, ou sous le prétexte d'appliquer une crème présentée comme douée d'effet thérapeutique, ou un vacuum clitoridien comme le proposent également certaines équipes américaines, est à soi seul une mesure thérapeutique douée d'une importante efficacité.

IV. QUELQUES ETUDES FONDAMENTALES

1. Fonction érectile, VEGF et facteurs neurotrophiques

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est un peptide dont l'administration aux animaux porteurs de pathologie vasculaire ischémique induit une néo vascularisation bénéfique. Plusieurs études récentes suggèrent son intérêt potentiel dans le traitement des problèmes d'érection. Yamanaka et al. (abstract 1191) ont ainsi montré que chez le rat diabétique l'injection intracaverneuse de VEGF corri-

ge la fonction érectile en inhibant l'apoptose des cellules de la crura, par le biais d'une restauration de l'expression des gènes anti-apoptotiques, absente à l'état basal. Shirai et al. (abstract 1341) ont confirmé cette amélioration des érections du rat diabétique par le VEGF, et ont trouvé que de façon inattendue cet effet semblait s'exercer *via* une modulation des récepteurs à la testostérone et à l'estradiol. Park et al. (abstract 1344) ont aussi observé une amélioration de la fonction érectile suite à l'injection intracaverneuse de VEGF, mais cette fois chez le rat âgé.

Bochinski et al. (abstract 1190) ont rapporté que toujours chez le rat, après blessure du nerf caverneux par écrasement, une combinaison de VEGF et de Brain Neurotrophic Factor injectés par voie intracaverneuse diminuait le processus de dégénérescence, et facilitait la régénération des neurones pelviens et péniens impliqués dans le processus de l'érection puisque contenant de la NO synthase. De même Kim et al. (abstract 1179) ont montré, toujours chez le rat, qu'une thérapie génique délivrant aux nerfs pelviens le gène codant pour un autre facteur neurotrophique, *via* le virus de l'herpes dont on connaît le tropisme pour les nerfs périphériques, protégeait la fonction érectile du rat après blessure thermique des nerfs caverneux.

Ces observations auront probablement des conséquences thérapeutiques dans le futur, dans le cadre de la protection de la fonction érectile après traitement du cancer de la prostate par chirurgie radicale. La thérapie génique délivrant du matériel codant pour des facteurs neurotrophiques aura probablement aussi d'autres perspectives thérapeutiques puisque Bennett et al. (abstract 1180) ont également montré qu'elle obtenait une amélioration spectaculaire de la fonction érectile des rats diabétiques, l'impuissance diabétique résultant en grande part des dégâts causés par le diabète au système nerveux.

2. Aspects endocriniens

Shabsigh et al. (abstract 1410) ont montré que le bon vieux citrate de clomifène (25mg/jour) pouvait suffire à normaliser les taux circulants de testostérone en cas de Déficit Androgénique Lié à l'Age (à 3 mois 6,1 ng/ml contre 2,47 avant traitement). Lischer et al. (abstract 1338) ont par ailleurs décrit les modifications de la microstructure des corps caverneux du lapin après castration, caractérisées par une diminution des espaces vasculaires, y compris des lumières artérielles. Enfin Shirai et al. (abstract 1201) ont montré pour la première fois que chez le rat âgé, l'existence d'une dysfonction érectile était associée à une inactivation des récepteurs hormonaux (à la fois aux androgènes, à l'estradiol, et à la progestérone) au niveau de la crura.

3. Fonction sexuelle féminine

Salonia et al. (abstract 1206) ont objectivé chez la femme une corrélation entre taux circulants d'ocytocine et score de lubrification du Female Sexual Function Inventory (FSFI). Le groupe de Traish (abstract 1207) a par ailleurs rapporté de nouveaux résultats concernant le rôle des androgènes dans le contrôle de la fonction vaginale des rongeurs. Dans le vagin de la lapine, l'androgène delta 5 androsténediol

module les activités Nitric Oxide Synthase et Arginase, toutes deux impliquées dans la régulation vasculaire, par un mécanisme dépendant des androgènes. Ceci en référence à intérêt croissant pour le rôle des androgènes dans le contrôle de la fonction sexuelle féminine, où ils peuvent intervenir non seulement au niveau central mais aussi périphérique, ceci étant prouvé chez l'animal et possible chez la femme.