

## Analyse d'articles – avec la collaboration de la Société francophone de médecine sexuelle (SFMS)

Review of publications – with the collaboration of the Société francophone de médecine sexuelle (French-speaking Society for Sexual Medicine)

J.-J. Legros · B. Cuzin · J. Buvat · M. Issad · C. Bonnin · P. Bouilly · H. Dugré

© SALF et Springer-Verlag France 2011

### Testostérone / Testosterone

De nouveaux critères de définition du déficit en testostérone lié à l'âge ?

*Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men*

Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al (2010) *New Engl J Med* 363:123–35

J.-J. Legros

La publication de ce travail européen collaboratif était attendue depuis plusieurs mois, car il tente de définir objectivement, par le dosage matinal de la testostérone (T) plasmatique et des tests psychologiques et musculaires précis, la symptomatologie qui peut être en relation avec une diminution de l'imprégnation androgénique au cours du vieillissement chez l'homme, parfois désignée sous le

J.-J. Legros (✉)

Unité de psychoneuroendocrinologie, université de Liège, Belgique  
e-mail : jean-jacques.legros@ulg.ac.be

B. Cuzin

Centre lyonnais d'urologie Bellecour, F-69002 Lyon, France

J. Buvat

CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France

M. Issad

Alger, Algérie

C Bonnin

Nice, France

P. Bouilly

Cergy-Pontoise, France

H. Dugré

Unité des dysfonctions sexuelles, hôpital Saint-Luc, centre hospitalier de l'université de Montréal, Montréal, Canada

sigle LOH (*late-onset hypogonadism*) ou en français DALA (déficit androgénique lié à l'âge). En effet, la symptomatologie généralement attribuée au déficit en T, essentiellement diminution de la « vigueur sexuelle, physique et psychologique », est clairement réversible sous thérapie hormonale lorsqu'elle est présente chez l'homme hypogonadique « jeune ». Ces plaintes, retrouvées chez beaucoup d'hommes « âgés » (qualificatif restant à définir !!), sont toutefois peu spécifiques, et plusieurs études aux États-Unis d'abord, puis enfin celle-ci en Europe, se sont attachées à définir de façon aussi spécifique que possible les relations entre DALA « clinique » et « biologique » !

Cette étude multicentrique européenne a été réalisée, en deux étapes (« training » puis « validation »), sur 3 369 hommes de 40 à 79 ans (moyenne : 59,7 ans) retenus à partir de 8 416 convoqués par courrier à partir des registres de population dans huit centres universitaires. Chaque volontaire a rempli trois questionnaires de « santé » : le « très général » Short Form Health Survey (SF-36), le psychologique (Beck Depression Inventory) et le sexologique (EMAS Sexual Function Questionnaire), ainsi que des tests de performance physique et cognitive. Une prise de sang a été réalisée à jeun avant dix heures du matin pour le dosage de la T plasmatique « totale » par la nouvelle technique de référence de chromatographie en phase gazeuse ; le calcul des T libre (fT) et biodisponible a été réalisé après dosage de la SHBG et des albumines par la formule très largement utilisée de Vermeulen et Kaufman.

Bien qu'une diminution de la « vigueur physique » soit associée à une diminution de la T (moins de 13 nM/l) mais pas de la fT (?), seuls les trois symptômes « sexuels » y sont associés de façon « syndromique » : diminution des *érections nocturnes* en dessous de 11 nM/l pour T et de 280 pM/l pour fT, *dysfonction érectile* (en dessous de 8,5 nM/l pour T et de 280 pM/l pour fT) et diminution des *fantasmes sexuels* (en dessous de 8 nM/l pour T et de

160 pM/l pour fT). Enfin, deux symptômes « psychologiques » : « *fatigue* (lassitude ??) » et « *tristesse* » sont associés à des valeurs de fT en dessous de 160 pM/l sans différence significative avec les valeurs de T. Les auteurs en concluent que le DALA peut être défini comme « *La présence d'au moins trois symptômes "sexuels" s'accompagnant d'une valeur de T de moins de 11 nM/l (3,3 ng/ml) et (ou ?) d'une valeur de fT de moins de 220 pM/ml (64 pg/ml)* ». (Note : pour convertir les valeurs de T en ng/ml et de fT en pg/ml diviser par 3,467).

Il s'agit donc d'une importante étude épidémiologique rigoureuse qui montre que dans une population « normale » d'hommes vieillissants, la diminution des « érections nocturnes » pourrait être le premier signe du DALA, puisque la diminution de « libido » n'est présente qu'en dessous de valeurs plus basses de T.

Malheureusement, ces études essentiellement descriptives n'apportent pas d'éléments de physio- ou psychopathogénie : les érections sont-elles de moins bonne qualité suite à la déficience androgénique ou, au contraire, la diminution de la qualité des rapports sexuels entraîne-t-elle une diminution de la T ? La diminution de l'imprégnation androgénique entraîne-t-elle une diminution de la « bonne santé générale » ou, au contraire, des facteurs inflammatoires ou métaboliques « insidieux » entraînent-ils une freination de l'axe gonadotrope ? L'éternelle question de déterminer où est l'œuf et où est la poule ne peut être abordée que par des études interventionnelles de durées suffisantes, si possible multicentriques. La mise en évidence du lien de causalité est, bien entendu, importante pour adopter une attitude thérapeutique logique. Pour rappel, dans l'une des plus grandes études interventionnelles, multicentrique et européenne récentes (Eur J Endocr 2009 160:821-1), nous avons pu montrer que la prise de 160 mg d'undécanoate de T par jour pendant 6 et 12 mois entraînait une amélioration du domaine « sexuel » de l'échelle de l'Aging Males Symptoms (AMS) ; par contre, aucun effet statistiquement significatif n'a été observé avec une prise supérieure (240 mg) !! En tout cas, nous n'avons pas observé de modifications significatives des échelles « non sexuelles », contrairement à plusieurs études montrant un effet significatif sur la force musculaire et le « bien-être général ».

Il reste donc plusieurs zones d'ombre liées à l'aspect « multifactoriel » et peu spécifique des plaintes de nos patients : ce travail très important et rigoureux dans sa méthodologie ne nous aide malheureusement pas pour la décision thérapeutique ! À l'exception des cas très clairs d'atteinte centrale, hypothalamohypophysaire, bien documentés, ou des hypogonadismes hypergonadotropes, la décision de traiter restera donc liée au « bon sens clinique » du médecin avec avis urologique « clinique » de départ, puis suivi clinique et biologique ensuite.

## Vieillesse sexuelle / *Sexual ageing*

### Progrès dans la compréhension de la modulation génétique du vieillissement sexuel et urinaire de l'homme : l'exemple du polymorphisme du gène codant pour la NO synthase

#### *The associations among eNOS G894T gene polymorphism, erectile dysfunction, and benign prostate hyperplasia-related lower urinary tract symptoms*

Lee YC, Wu WJ, Liu CC, et al (2009) J Sex Med 6:3158-65

B. Cuzin

Malgré l'existence d'un important fond génétique commun, les individus d'une population — un ensemble d'individus de même espèce cohabitant dans la même aire géographique et reliés génétiquement les uns aux autres — ne sont presque jamais génétiquement identiques. Un même gène peut en effet exister dans une population sous la forme de plusieurs allèles (versions différentes d'un déterminant génétique donné). La description de cette diversité génétique, ou polymorphisme, utilise deux notions statistiques, les fréquences des génotypes diploïdes (2 N chromosomes) et les fréquences des gènes. Le plus souvent, les polymorphismes sont neutres. Dans ce cas, un polymorphisme ne présente aucune portée fonctionnelle. Cependant, un polymorphisme peut avoir des conséquences importantes. En effet, il peut arriver qu'un polymorphisme module l'expression d'un gène, voire même accroisse ou déclenche l'expression pathologique d'une mutation. On parle alors de polymorphisme fonctionnel. Des études épidémiologiques sur les interactions entre le polymorphisme génétique et les pathologies du vieillissement ont déjà été conduites dans les domaines de la maladie d'Alzheimer, de l'athérosclérose, de l'hypertension, etc. ; de même, le polymorphisme génétique serait impliqué dans la longévité des individus.

Les auteurs ont étudié l'éventualité d'associations entre le polymorphisme génétique eNOS G894T de l'enzyme monoxyde d'azote (NO) synthase endothéliale (eNOS), la dysfonction érectile (DE) et les troubles urinaires du bas appareil (TUBA) en lien avec l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP). Des études ont précédemment identifié le rôle de l'altération de la voie NO synthase dans l'endothélium comme étant central dans le développement de la DE et des TUBA/HBP. Récemment, quelques études ont montré une association entre le polymorphisme génétique du NO synthase eNOS G894T et la DE. Les auteurs ont donc recherché cette association pour les deux pathologies dans une population taïwanaise masculine convoquée pour bilan de santé. La DE était mesurée par le domaine de la fonction érectile de l'International Index of Erectile Function (IIEF) et définie par un index inférieur à 21.

Un bilan de santé a été réalisé chez 372 Taïwanais, qui ont été interrogés par questionnaires et ont eu un examen clinique ainsi qu'une détermination du polymorphisme génique du eNOS G894T par l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

Les 372 hommes avaient un âge moyen ( $\pm$  écart-type) de  $60,2 \pm 8,8$  ans. En analyse multivariée, les résultats ont montré que l'âge, le diabète sucré et le polymorphisme du gène *eNOS G894T* étaient trois facteurs de risque indépendants et communs à la DE et aux TUBA/HBP (respectivement  $p < 0,001$ ,  $p = 0,036$  et  $p = 0,039$  pour la DE ;  $p = 0,034$ ,  $p = 0,004$  et  $p = 0,016$  pour les TUBA/HBP). Les porteurs de l'allèle T du gène *eNOS 894T* avaient une prévalence significativement plus élevée de DE (77,9 vs 60,4 %,  $p = 0,012$ ) et un score de l'International Prostate Symptom Score (IPSS) plus élevé ( $13,3 \pm 10,7$  vs  $9,3 \pm 7,8$ ,  $p = 0,001$ ) que les porteurs de l'allèle G.

Le polymorphisme génique d'eNOS G894T a été trouvé associé à une réduction de production de NO. Des études expérimentales ont aussi trouvé que l'activité enzymatique eNOS était réduite de 20 % chez les individus porteurs de l'allèle 894T en comparaison des homozygotes porteurs de l'allèle 894G. Le polymorphisme génique eNOS G894T conduit à une substitution aminée de la protéine eNOS (un glutamate remplacé par un aspartate en position 298), de telle sorte que le mécanisme par lequel ce polymorphisme génétique influence l'activité eNOS et la production de NO pourrait être lié à un clivage protéolytique sélectif dans les cellules endothéliales et le tissu vasculaire. Afin d'élucider ces relations potentielles, des études à plus large échelle ainsi que des études fonctionnelles sont requises pour investiguer la chaîne complète de transduction du signal dans laquelle ce variant est impliqué.

Au total, cette étude, quoique préliminaire, ouvre une voie d'approche sur la modulation génétique des pathologies urologiques liées au vieillissement. Cette voie est également explorée dans d'autres pathologies du vieillissement.

### Éjaculation prématurée/ *Premature ejaculation*

#### Un nouveau traitement des éjaculations prématurées résistant aux méthodes conventionnelles ?

#### La neuromodulation des nerfs dorsaux du pénis par radiofréquence pulsée semble efficace

#### *A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency*

Basal S, Goktas S, Ergin A, et al (2010) J Androl 31:126–30

J. Buvat

L'efficacité de la neuromodulation par radiofréquence pulsée dans le traitement de différents types de douleurs a été

largement démontrée. Les auteurs de cet article l'ont utilisée pour désensibiliser les nerfs dorsaux du pénis chez 15 hommes avec éjaculation prématurée (EP) primaire et temps de latence de l'éjaculation intravaginale de moins d'une minute lors de plus de 90 % des rapports, qui n'avaient par ailleurs pas été améliorés par différents traitements classiques de l'EP. Les temps moyens de latence intravaginale de l'éjaculation ont été respectivement en base et après trois semaines de traitement de  $18 \pm 18$  secondes et  $140 \pm 55$  secondes, soit un peu plus de deux minutes après traitement. Les scores de satisfaction sexuelle des patients et des partenaires ont augmenté très significativement sous traitement.

Bien sûr, l'efficacité de ce traitement reste à confirmer sur une série plus importante pendant une durée plus prolongée et surtout selon un protocole comportant un groupe témoin portant l'appareillage de neuromodulation sans que celle-ci soit réellement effectuée. Il pourrait en tout cas s'agir à l'avenir d'une procédure intéressante, au moins pour les cas résistant à toute autre approche.

### Dysfonction érectile / *Erectile dysfunction*

#### Augmenter l'activité physique renforce significativement l'efficacité des IPDE5 dans la dysfonction érectile

#### *Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study*

Maio G, Saraeb S, Marchiori A (2010) J Sex Med 7:2201–8

M. Issad

Après que l'on ait montré l'importance de l'activité physique dans la prévention des maladies cardiovasculaires, d'autres études épidémiologiques ont clairement établi qu'elle était également un facteur de protection de la fonction érectile.

Pour leur part, Maio et al. se sont donné pour objectif de démontrer que l'activité physique pouvait avoir un rôle thérapeutique dans le traitement de la dysfonction érectile en association avec la prescription d'un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE5).

Des patients âgés de 40 à 60 ans, se plaignant de dysfonction érectile de degré variable, déjà traités par un IPDE5 et qui n'avaient au préalable aucune activité physique conséquente, ont été recrutés. Un nombre total de 60 sujets a été inclus dans une étude randomisée ouverte. Les patients ont été évalués au début de l'étude et après trois mois de traitement. Au départ, ils ont été randomisés en deux groupes de 30 : les patients du groupe A recevaient uniquement un IPDE5, et ceux du groupe B, outre l'administration d'un IPDE5, avaient une activité physique régulière en aérobie d'environ trois heures par semaine ; ils étaient informés de la

fréquence, de la durée et de l'intensité de l'entraînement et du type d'activité choisi. La dépense énergétique était soigneusement calculée. Les principaux outils de mesure consistaient pour tous les patients à répondre au questionnaire de l'Index International de la Fonction Érectile (IIEF-15) et à subir un prélèvement sanguin pour doser la testostérone totale.

Les résultats ont concerné 55 patients. L'activité physique moyenne était de 3,4 heures par semaine dans le groupe B vs 0,43 dans le groupe A. La dépense énergétique moyenne dans le groupe B était de 1,868 kcal/semaine, soit 22,8 équivalents métaboliques (MET)/semaine. La normalisation de la fonction érectile (indiquée par un score du domaine de la fonction érectile de l'IIEF > 26) est survenue chez 77,8 % des sujets du groupe d'intervention vs 39,3 % du groupe témoin ( $p < 0,004$ ). Par rapport au groupe témoin, le score du questionnaire IIEF-15 s'est trouvé statistiquement plus élevé dans le groupe d'intervention dans tous les domaines sauf celui de l'orgasme : le domaine de la fonction érectile : 24,7 dans le groupe témoin vs 26,8 dans le groupe intervention ( $p = 0,003$ ) ; la confiance en soi pour l'obtention d'une érection (Q15) : 3,53 vs 4,07 ( $p = 0,006$ ) ; le domaine du désir sexuel de 9,85 vs 11,25 ( $p = 0,0001$ ) ; le domaine de la satisfaction totale : 7,17 vs 8,07 ( $p = 0,009$ ) ; et le score total de l'IIEF : 56,2 vs 61,07 ( $p = 0,007$ ). Les taux de testostérone étaient statistiquement identiques dans les deux groupes ; l'analyse séparée dans chacun des deux groupes montrait cependant une augmentation significative dans le groupe B (activité physique) : 4,24 vs 4,55 ( $p = 0,012$ ). Lors de l'analyse de régression logistique multivariée, l'activité physique était la seule variable indépendante caractérisant une érection normale ( $p = 0,019$  ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,036 à 0,64), une plus grande satisfaction sexuelle ( $p = 0,022$  ; IC 95 % : 0,084–0,821), un score normal total de l'IIEF-15 ( $p = 0,023$  ; IC 95 % : 0,85–0,837).

Les auteurs, confortés dans leurs résultats en démontrant que l'activité physique régulière, plus de trois heures par semaine, améliore significativement la fonction érectile, décrivent les nombreuses voies biologiques, métaboliques et cellulaires par lesquelles cet effet peut être obtenu. Esposito et al. [1] avaient déjà montré qu'un changement du mode de vie, incluant la réduction du poids, l'amélioration de la qualité du régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique, permettait de restaurer la fonction érectile chez des sujets obèses, tout comme d'autres auteurs l'ont fait chez des sujets hypertendus ou diabétiques. D'ailleurs, il apparaîtrait que les résultats seraient plus probants chez les sujets en surpoids, et que de simples recommandations sur la nécessité de démarrer une activité physique ne seraient pas aussi efficaces qu'un entraînement programmé et contrôlé.

Les autres domaines de la fonction sexuelle, notamment la confiance en soi, le désir sexuel, la satisfaction lors des rapports et le degré de satisfaction globale, qui se sont significativement améliorés dans le groupe d'intervention par

rapport au groupe témoin de l'étude menée par Maio et al., pourraient être expliqués, selon ces auteurs, par l'amélioration de la fonction érectile, celle du statut psychologique (diminution de l'anxiété et des sentiments négatifs, augmentation de la vigueur) et l'augmentation de la testostérone.

Les limites de cette étude sont signalées par les auteurs : le nombre de sujets inclus est restreint, l'activité physique n'a pas été objectivement dirigée par un personnel médical ou des moniteurs sportifs, mais managée par les patients eux-mêmes. Ce qu'ils rapportent de leurs performances dans la pratique de leur activité physique aurait pu être surestimé et même sous-estimé par les patients du groupe témoin. En dépit du nombre plus important de patients qui avaient normalisé leur fonction érectile, les changements apportés à la fonction sexuelle n'étaient pas aussi glorieux. Les auteurs estiment que cela pourrait être lié à la durée trop courte de ce traitement, et que des résultats plus probants pourraient être obtenus par une activité physique poursuivie sur une longue période.

Néanmoins, ils concluent sur une note favorable, puisqu'ils ont pu démontrer qu'une activité physique soutenue, menée pendant une période de trois mois en association avec un traitement par les IPDE5, était plus bénéfique dans la restauration d'une vie sexuelle normale que le seul traitement médicamenteux avec les mêmes produits. Ainsi, l'activité physique pourrait être considérée non seulement comme une mesure préventive, mais également avoir une vertu curative en association avec le traitement pharmacologique.

C'est d'ailleurs ce qui est réalisé dans la stratégie de prise en charge des coronariens, le traitement médicamenteux étant obligatoirement associé au régime, à la réduction des facteurs de risque artériel et à l'activité physique.

## Référence

1. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al (2009) Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 6:243–50

## Dysfonction érectile et risque d'événements cardiovasculaires : confirmation définitive du surrisque à partir d'une méta-analyse de sept études de cohortes

### *Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies*

Guo W, Liao C, Zou Y, et al (2010) *J Sex Med* 7:2805–16

C. Bonnin, P. Bouilly

L'origine vasculotissulaire est actuellement considérée comme prépondérante dans la physiopathogénie de la dysfonction érectile (DE), dont les facteurs de risque (HTA,

dyslipidémie, diabète, tabagisme) sont communs avec ceux de la coronaropathie, de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). La DE doit être aujourd'hui considérée comme un indicateur de la santé vasculaire, et notamment un prédicteur de coronaropathie, d'AOMI et d'AVC. Plusieurs études récentes ont mis en évidence la DE comme facteur prédictif d'événements cardiovasculaires (ECV).

À partir de différentes sources (Medline, Embase, Cochrane Library), Guo et al. ont compilé les études publiées entre janvier 1966 et septembre 2009 comparant le risque d'ECV chez les patients avec et sans DE et ayant satisfait aux critères proposés par le MOOSE group (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology). Étaient notamment exclues les études de cohorte portant sur des populations spécifiques (par exemple celles de patients diabétiques) ou avec un suivi inférieur à un an.

Sept études furent sélectionnées : cinq prospectives (Thompson, Ponzolzer, Schouten, Inma, Araujo) et deux rétrospectives (Blumentals, Frantzen) publiées entre 2003 et 2010, regroupant 45 558 patients. Cette méta-analyse montre que le risque relatif (RR) d'ECV d'un patient ayant une DE par rapport à un patient sans DE est de 1,47 (IC 95 % : 1,29–1,66), similaire à celui rapporté dans la Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [RR = 1,46].

Le risque de mortalité toutes causes confondues chez ces patients est de 1,23 (IC 95 % : 1,02–1,48), similaire à celui de la MMAS (RR = 1,26), étude dans laquelle la mortalité toutes causes confondues est liée avant tout à la mortalité cardiovasculaire. Le RR d'infarctus du myocarde est de 1,43 (IC 95 % : 1,10–1,85).

Il existe une relation inverse entre la durée du suivi dans les études et le RR d'ECV, qui est de 1,63 dans les études ayant une durée de suivi de moins de sept ans contre 1,37 dans celles avec une durée de suivi supérieure à sept ans. Cette différence pourrait être expliquée, selon les auteurs, par la prise d'inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) qui atténuerait peut-être le risque. À démontrer !

Comme souligné par les auteurs, malgré l'absence de prise en compte de tous les facteurs confondants, malgré le caractère « limité » de la population étudiée (États-Unis et Europe) et l'utilisation de définitions différentes de la DE, cette méta-analyse confirme le niveau d'augmentation du risque d'ECV, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues des patients ayant une DE. Ces résultats justifient à la fois un dépistage précoce de la DE et la poursuite de plus larges études épidémiologiques.

## Bibliographie

- Blumentals WA, Gomez-Camirero A, Joo S, Vannappagari V (2003) Is erectile dysfunction predictive of peripheral vascular disease? *Aging Male* 6:217–21
- Blumentals WA, Gomez-Camirero A, Joo S, Vannappagari V (2004) Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 16:350–3
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al (2005) Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294:2996–3002
- Frantzen J, Speel TG, Kiemeny LA, Meuleman EJ (2006) Cardiovascular risk among men seeking help for erectile dysfunction. *Ann Epidemiol* 16:85–90
- Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, et al (2008) Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 20:92–9
- Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, et al (2009) A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 84:108–13
- Araujo AB, Travison TG, Ganz P, et al (2009) Erectile dysfunction and mortality. *J Sex Med* 6:2445–54
- Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S (2010) Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res* 22:25–9

## Les faux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : une épidémie qui fait courir des risques très significatifs pour la santé

### *Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks*

Jackson G, Arver S, Banks I, Stecher VJ (2010) *Int J Clin Pract* 64:497–504

H. Dugré

**Résumé :** Les médicaments contrefaits sont dangereux et constituent un problème croissant ; les arnaqueurs sont de plus en plus sophistiqués. La croissance du marché est attribuable en partie aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile (DE). Des millions de comprimés d'IPDE5 sont saisis annuellement et représentent la majorité des saisies pour tous les produits contrefaits. Selon des estimations, 2,5 millions d'hommes en Europe sont exposés au sildénafil illicite, suggérant qu'il y a autant d'usagers « légaux » qu'« illégaux ».

L'analyse du contenu des IPDE5 contrefaits retrouve des doses de principes actifs variant de 0 à plus de 200 %, la présence de contaminants (incluant poudre de talc, peinture commerciale et encre d'imprimante) et la présence d'ingrédients alternatifs potentiellement dangereux. Dans une analyse, seulement 10,1 % des échantillons contrefaits de « Viagra 100 mg » comportaient de 90 à 110 mg de sildénafil.

Selon certaines estimations, la proportion de médicaments contrefaits vendus sur Internet est de l'ordre de 44 à

90 %. Parmi les hommes qui achètent sans prescription un médicament pour la DE délivré seulement sur ordonnance, 67 % le font en utilisant Internet. Les IPDE5 contrefaits entraînent des risques directs et indirects pour la santé, dont le contournement du système de santé. Plus de 30 % des hommes rapportaient n'avoir eu aucune interaction avec un professionnel de la santé pour l'achat d'un médicament pour la DE. Puisque plus de 65 % des hommes souffraient de DE, l'opportunité d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires associés à la DE (exemple : diabète, hypertension et dyslipidémie) a été manquée.

Globalement, pour combattre la contrefaçon, des mesures efficaces de contrôle et de répression sont nécessaires, incluant des amendes et des pénalités. La lutte contre la contrefaçon requiert une coordination appropriée entre les pays pour le renforcement de la réglementation pharmaceutique et le contrôle de son application. Localement, les médecins qui traitent la DE doivent informer leurs patients des dangers de se procurer des IPDE5 via Internet.

**Commentaires :** Les IPDE5 sont une cible pour les arnaqueurs en raison de leur coût élevé, et du malaise associé à la DE. Les risques pour les fraudeurs sont actuellement minimes et les profits énormes. Des campagnes de sensibilisation et d'information auprès du public sur les dangers du commerce illicite des médicaments ont été lancées par les gouvernements et l'industrie. Pour freiner l'épidémie actuelle de l'industrie des contrefaçons, une action concertée des diverses organisations intéressées est essentielle.

### **Le futur est déjà là : à propos des médicaments à venir pour le traitement de la dysfonction érectile**

#### *The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction*

Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB, Lue TF (2010) Expert Opin Emerging Drugs 15:467–80

J. Buvat

Ce remarquable article est une revue extensive de la physiologie de l'érection, des traitements actuels de la dysfonction érectile (DE) et de leurs limites, et de toutes les molécules en cours de développement dans ce domaine. Tant sa qualité scientifique que la clarté du texte sont exceptionnelles, comme c'est souvent le cas des articles du groupe de Tom Lue.

### **État des lieux des traitements de la DE**

Chacun sait que c'est dans les années 1980 et 1990 que les recherches sur les mécanismes de la relaxation du muscle

lisse caveux ont conduit à la découverte du monoxyde d'azote (NO), qui s'est avéré le neurotransmetteur le plus important pour la fonction érectile. En a résulté le développement des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5). En dépit de l'énorme succès de ces médicaments dans le traitement de la DE, la nécessité d'autres options pharmacologiques continue de croître du fait du vieillissement de la population, et de celui qu'environ un tiers des patients avec DE ne répondent pas aux IPDE5. Quelle que soit la molécule utilisée (sildénafil, tadalafil ou vardénafil), les taux d'efficacité ne dépassent pas 60 à 70 % dans les populations non sélectionnées d'hommes avec DE en cas de prise à la demande. Trente à cinquante pour cent des échecs peuvent être améliorés par l'association d'un conseil sexuel approprié, la prise quotidienne de l'IPDE5, ou par l'addition de testostérone lorsqu'il en manque. Mais comme l'efficacité des IPDE5 dépend de la capacité de la voie du NO à produire du GMP cyclique (GMPc), il est évident que les hommes chez qui cette voie est sévèrement perturbée en tireront peu de bénéfice. Les situations où il existe une diminution du NO sont la perte de l'innervation du tissu érectile consécutive à la prostatectomie radicale, les diabètes sévères avec neuropathie et dysfonction endothéliale, le syndrome métabolique et la diminution de l'expression de la NO synthase, qu'on observe dans l'artériosclérose, le vieillissement et le déficit en testostérone.

L'excellente sécurité d'emploi des IPDE5 a été confirmée par des données postcommercialisation, comme par l'accord des autorités de santé pour leur utilisation quotidienne dans la DE, et même, à dose beaucoup plus élevée, dans le traitement de l'hypertension pulmonaire. Les contre-indications sont limitées (association aux dérivés nitrés et aux donneurs de NO) comme le sont les précautions d'emploi (pathologies cardiaques évoluées ou accident cardiaque récent, association aux alphabloqueurs). L'implication des IPDE5 reste controversée dans les rares cas de convulsions, de névrite optique ischémique non artéritique et de perte brutale de l'audition, qu'on a observés au cours de leur utilisation.

Les seuls autres traitements pharmacologiques disponibles sont la yohimbine, dont l'efficacité n'a jamais été formellement prouvée, et que la plupart des recommandations n'incluent plus dans le traitement de la DE, l'apomorphine et les auto-injections intracaverneuses ou l'administration intra-urétrale de prostaglandine E1 (muse). L'apomorphine est un agoniste non sélectif de la DA à action prédominante au niveau des récepteurs D2, qui agit en se liant aux récepteurs dopaminergiques des neurones hypothalamiques. Rapidement absorbée lorsqu'on utilise la voie sublinguale, elle obtient des érections en 20 minutes chez plus de deux tiers des patients et n'est pas contre-indiquée chez ceux qui prennent des

dérivés nitrés. Cependant, l'efficacité et les taux de satisfaction de l'apomorphine sont nettement plus faibles que ceux des IPDE5, et cette molécule n'est efficace que chez des sujets avec DE minime à modérée. Ces résultats décevants ont été à l'origine d'un arrêt de commercialisation de l'apomorphine sublinguale dans la plupart des pays où elle avait été lancée. Actuellement, l'administration intranasale de l'apomorphine (VR-004) est à l'étude dans un essai clinique de phase II. Cette préparation s'est montrée bien tolérée, avec tout de même des céphalées fréquentes. Son développement a cependant été suspendu jusqu'à ce qu'un partenaire commercial soit trouvé.

### Actualisation de la physiologie de l'érection

Suit une revue très dense et concise, mais aussi très claire et actualisée, des mécanismes physiologiques de l'érection. Elle décrit d'abord les mécanismes centraux avec le rôle stimulant fondamental de la DA, agissant par l'intermédiaire des récepteurs D4, activant des voies ocytocinergiques descendantes, de l'hypothalamus au centre autonome sacré. La moelle sacrée contient également un centre responsable de la réponse érectile réflexe à la stimulation tactile du pénis. Les influences inhibitrices centrales s'expriment essentiellement par les voies sérotoninergiques.

Les auteurs rappellent ensuite le rôle du NO synthétisé d'une part par les terminaisons nerveuses, d'où il est libéré sous l'influence de l'acétylcholine des terminaisons nerveuses parasympathiques, et d'autre part par l'endothélium, d'où il est libéré par la dilatation des sinusoides cavernueuses. La cascade des événements de la voie NO-GMPc est décrite, ainsi que les autres voies susceptibles de relaxer le muscle lisse cavernueux (voie de l'AMP cyclique [AMPc] permettant d'inhiber la voie noradrénergique antiérectile, ouverture des canaux Maxi-K et activation du transporteur calcique du réticulum sarcoplasmique). Sont ensuite détaillés les mécanismes par lesquels la chute de la concentration en calcium cytoplasmique aboutit à la relaxation du muscle lisse cavernueux. Le rôle accessoire des contractions du muscle ischiocavernueux, qui renforce également la contenance veineuse, est aussi rappelé.

Les effets de ces mécanismes parasympathiques proérectiles sont contrebalancés par les afférences sympathiques également présentes dans les nerfs cavernueux, et qui maintiennent la flaccidité par une libération tonique de noradrénaline, activant une cascade d'événements intracellulaires détaillés dans l'article et responsables d'une contraction du muscle lisse. Les autres voies participant au maintien de la flaccidité sont l'inhibition de la protéine kinase G par le diacylglycérol et l'activation de la Rho-kinase par un gène homologue membre de la famille A (le *RhoA*) qui renforce le tonus du muscle lisse en sensibilisant ses myofilaments au calcium intracellulaire et donc à la contraction.

### Principales cibles de la recherche actuelle

#### *Régulation centrale de l'érection*

Il a été démontré que les récepteurs à la dopamine (DA) et à la mélanocortine sont des médiateurs importants pour l'initiation des impulsions nerveuses facilitant l'érection. Différents types de ces récepteurs ont été identifiés, et la recherche vise à trouver des agents agissant sélectivement sur un seul sous-type de ces récepteurs au niveau du système nerveux central, de façon à réduire les effets indésirables.

Des molécules à impact central ne peuvent faciliter l'érection qu'à condition d'une transmission nerveuse et d'un tissu érectile intacts. De ce fait, les médicaments à action centrale ont moins d'intérêt chez les patients avec DE organique sévère et altération des artères ou du tissu cavernueux. C'est ce qui a été le cas pour l'apomorphine. Cependant, des études précliniques ont montré des effets synergiques lorsqu'on a associé des médicaments à action centrale avec des médicaments à action périphérique, au niveau des corps cavernueux. Les médicaments à impact central pourraient donc être associés à ceux qui ont un impact périphérique pour potentialiser leur action en cas de DE sévère, tandis qu'une monothérapie n'utilisant que des molécules à impact central pourrait constituer le traitement de choix dans les DE d'intensité minime, ou d'origine psychogène. Il est à noter que beaucoup de composés à action centrale peuvent avoir des effets bénéfiques à la fois chez l'homme et chez la femme.

#### *Stimulation de la relaxation du muscle lisse*

L'érection est la conséquence d'une interaction complexe entre les mécanismes décrits plus haut. Des interactions tout aussi complexes au niveau du système nerveux autonome assurent la mise au repos des voies sympathiques quand les stimuli proérectiles activent les voies parasympathiques et vice versa. La possibilité d'activer directement les voies du GMPc et de l'AMPc a été testée afin de court-circuiter la nécessité d'une production endogène de NO, qui est abolie dans certaines maladies. S'il s'est avéré qu'il était difficile de fournir de façon efficace du NO exogène aux tissus érectiles, la découverte de différents composés, permettant d'activer directement la cascade NO-GMPc et ses effecteurs d'aval, ouvre la voie à des options thérapeutiques prometteuses. Différentes substances permettant de moduler la fonction endothéliale sans dépendre de la sécrétion de NO ont été développées pour le traitement de l'hypertension artérielle et d'autres maladies cardiovasculaires et sont actuellement à l'étude dans le traitement de la DE. Elles comprennent particulièrement des inhibiteurs de la Rho-kinase et des activateurs directs de la *guanyl-cyclase soluble*, l'enzyme qui est normalement activé par le NO afin de produire du GMPc. Certains de ces composés sont actuellement arrivés au stade des essais cliniques de phases II et

III pour les maladies cardiovasculaires, mais sont encore à un stade plus préliminaire en ce qui concerne la DE.

#### *Inhibition de la contraction du muscle lisse*

Certaines pathologies comme le diabète et l'artériosclérose augmentent le tonus de la voie adrénérgique, conduisant à une contraction du muscle lisse, en grande partie par activation de la Rho-kinase et de la Rho-A. Des inhibiteurs de la Rho-kinase sont en cours de développement et se sont montrés prometteurs comme traitement potentiel de la DE. De plus, la recherche s'est concentrée sur la possibilité d'influencer directement l'état de polarisation des cellules musculaires lisses en ciblant les canaux ioniques de la membrane cellulaire. Particulièrement, l'activation des canaux potassiques « Maxi-K », régulés par le calcium, induit une hyperpolarisation et une relaxation de la cellule musculaire lisse, avec des résultats prometteurs en termes tant de pharmacothérapie que de thérapie génique.

### **Revue des molécules en cours de développement**

#### *Composés à action centrale*

##### Acide clavulanique (Zoraxel™)

Cette molécule réduit la libération du glutamate et pourrait moduler la libération de sérotonine et de DA. Elle a un effet stimulant sur la libido, l'érection et l'éjaculation, et pourrait être utile pour traiter les troubles du désir et certains symptômes de l'hypogonadisme. Chez le rat, elle stimule le comportement de monte et diminue la latence éjaculatoire. Aux États-Unis, une étude en double insu contre placebo pendant six mois a montré un effet dose dépendant sur le score de l'IIEF, ainsi qu'une bonne tolérance. De nouveaux essais sont prévus.

##### Agonistes des récepteurs dopaminergiques (ABT-724 et ABT-670)

Chez le rat, l'ABT-724, qui agit sélectivement au niveau des récepteurs D4, facilite la réponse érectile lorsqu'il est injecté dans les ventricules cérébraux, mais non au niveau spinal. L'ABT-724 potentialise de façon très significative les effets du sildénafil, suggérant qu'une association des médicaments à action centrale et périphérique pourrait être bénéfique pour le traitement de certaines DE. L'ABT-670 en est à un stade plus précoce du développement. Il s'agit aussi d'un agoniste sélectif des récepteurs D4 avec une biodisponibilité orale plus importante que le précédent. Des essais cliniques (phases I et II) sont en cours pour ces deux produits.

##### Agonistes du récepteur de la mélanocortine (mélanotan II et bremélanotide)

Les effets bénéfiques du mélanotan II, apparenté au mélanotan I initialement développé comme traitement stimulant la

pigmentation cutanée chez les humains, ont été découverts par hasard. Au cours d'un essai clinique de phase I dans l'indication précédente, on a noté que l'administration de ce peptide induisait systématiquement une érection chez la plupart des participants hommes.

Le bremélanotide est un métabolite du mélanotan II qui semble agir sur les récepteurs à la mélanocortine de types 3 et 4 présents dans le système nerveux central, via lesquels il augmente l'excitation sexuelle et l'érection par l'intermédiaire d'une libération de DA. Un essai en double insu contre placebo du mélanotan II chez des hommes avec DE organique ou psychogène a montré qu'il induisait des érections en l'absence de toute stimulation visuelle ou tactile. Son utilité était cependant limitée par la nécessité d'une administration sous-cutanée et par le délai d'action (plus de 90 minutes). L'utilisation du bremélanotide est plus simple, car il est disponible sous forme d'atomiseur pour administration intranasale, et la réponse à ce peptide est alors presque immédiate, induisant une érection en quelques minutes. Le bremélanotide a bénéficié d'essais cliniques de phases I et II et s'est avéré supérieur au placebo pour améliorer les érections dans une population de DE non sélectionnées, ainsi que chez des diabétiques, y compris chez ceux qui ne répondaient pas au sildénafil.

Le risque d'effets indésirables cutanés de type mélanique est peu vraisemblable, car ces effets nécessiteraient une administration prolongée. Par contre, la FDA s'est montrée préoccupée des augmentations de tension artérielle observée dans les essais cliniques. La mise en œuvre d'essais de phase III a été retardée de ce fait.

### **Composés à action périphérique**

#### *Composés stimulant la relaxation du muscle lisse*

##### Nouveaux IPDE5

Le développement d'IPDE5 supersélectifs et puissamment inhibiteurs se poursuit. Plus de 400 substances sont actuellement à l'étude. Les auteurs de cette revue ne mentionnent que ceux pour lesquels au moins un essai clinique de phase II a été terminé.

L'udénafil a été commercialisé sous le nom de Zyderna® en Corée du Sud et en Russie. Un essai clinique de phase III est en cours aux États-Unis chez plus de 1 000 patients avec DE. Différents essais ont confirmé son efficacité chez des Coréens avec DE non sélectionnés, avec une augmentation moyenne du score du domaine de la fonction érectile de l'IIEF (DFE) de respectivement 7,5 et 9,9 sous 100 et 200 mg contre 0,2 sous placebo. La pharmacocinétique de ce produit permet un début d'action relativement rapide et une durée d'action relativement longue (demi-vie proche de dix heures). Les effets indésirables sont peu différents de ceux des autres IPDE5.

Le mirodénafil a été testé en Corée du Sud. Une étude réalisée chez des Coréens avec DE non sélectionnés a montré des augmentations moyennes du DFE de 7,6 et 11,6 avec les doses de 50 et 100 mg contre 3,4 dans le groupe placebo. Ce produit ne paraît pas avoir d'avantage évident sur les autres IPDE5, hormis une demi-vie courte, de l'ordre de 2,4 heures, peut être utile pour les sujets qui ont des effets indésirables gênants.

Le carbonate de lodénafil est en cours de développement au Brésil. Un essai de phase III a montré des augmentations du DFE de respectivement 5 et 7,2 sous les doses de 40 et de 80 mg et de 0,9 sous placebo. Le profil des effets indésirables était identique à celui des autres IPDE5. Demi-vie également de 2,4 heures.

L'Avanafil est un IPDE5 d'action rapide. Au cours des essais précliniques, sa coadministration avec des dérivés nitrés a entraîné une chute de la TA moindre que leur association au sildénafil. Un essai de phase III objectivait un effet rapide, puisqu'après 15 minutes respectivement 67,7 et 72 % des sujets sous 50, 100 et 200 mg estimaient qu'il existait déjà une certaine efficacité contre 29 % sous placebo. Le  $t_{\max}$  est de seulement 35 minutes, et la demi-vie de une heure à une heure et demie, ce qui fait qu'il est aussi rapidement métabolisé. Des essais de phase III sont en cours en Corée du Sud chez des patients avec DE d'origine diabétique ou postprostatectomie radicale.

Le SLx-2101 est converti après absorption en un métabolite qui continue d'être actif. Il est actuellement en cours de développement aux États-Unis pour le traitement de la DE, de la dysfonction endothéliale et de l'insuffisance cardiaque congestive. Il est aussi à l'étude pour le traitement de l'HTA et pourrait donc être un produit de choix pour le traitement de la DE chez les patients hypertendus. Les résultats préliminaires ont confirmé une activité pendant 36 à 48 heures après une seule prise orale de 10 mg. La tolérance semble bonne. Un essai clinique de phase I chez les hommes normaux a confirmé un effet significatif sur la fonction érectile après prise unique, ainsi que des indices d'amélioration de la fonction endothéliale. L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée. Il n'a pas été observé d'effet indésirable musculaire ni d'érection prolongée.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase d'origine végétale (icariine)

De nombreuses substances végétales sont à l'étude pour leurs éventuelles propriétés inhibitrices des phosphodiesterases. L'icariine est un flavanoïde extrait d'une plante chinoise qui a été utilisée depuis des siècles pour stimuler le désir et la performance sexuelle. On a récemment découvert que cet effet était dû à un effet inhibiteur de l'icariine à la fois sur la PDE4 et la PDE5. Le groupe de Tom Lue a confirmé sa capacité à améliorer la fonction érectile, à prévenir la fibrose des corps caverneux et à faciliter la régénération nerveuse

après lésion du nerf caverneux chez le rat. Dans une autre étude, les effets bénéfiques de l'icariine ont été potentialisés lorsqu'elle a été associée à l'Etana, extrait d'une autre plante, et qui est capable de stimuler la libération du NO dans le tissu érectile.

*Les activateurs de la guanyl cyclase soluble (sGC) (YC-1, Bay-2272, A-350619)*

L'efficacité des IPDE5 requiert une libération minimale de NO, ce qui explique que ces médications n'obtiennent pas de résultat satisfaisant chez les hommes qui ne produisent plus de NO. Les donneurs de NO classique se sont avérés peu efficaces pour traiter la DE et sont à l'origine d'effets secondaires en cas d'interaction avec le NO. Pour cette raison, on explore les voies thérapeutiques qui ne nécessiteraient pas de production endogène de NO, et particulièrement les activateurs de la sGC. La première molécule qui a été étudiée pour le traitement de la DE est le YC-1, qui avait été développé initialement comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Cette molécule s'est avérée faciliter l'érection chez l'animal de laboratoire, ses effets n'étant pas bloqués par le L-NAME, qui inhibe la NO synthase. D'autres molécules ont été identifiées, particulièrement deux nouvelles molécules du laboratoire Bayer, le BAY41-2272 et l'A-350619, qui sont des activateurs de la sGC plus puissants que l'YC-1. Il a été vérifié que les deux molécules induisaient l'érection dans des modèles animaux, qu'il existait des effets synergiques avec les donneurs de NO. Il semble que l'activation de la sGC puisse être plus efficace que les IPDE5 dans le traitement de la DE des diabétiques et de celle liée aux lésions du système nerveux lors de la chirurgie radicale pelvienne. Les deux molécules sont actuellement au stade des essais cliniques en phases I et II pour d'autres indications, et pour l'une d'entre elles, très récemment, pour la DE.

Alors que l'activation de la sGC par les composés précédents est dépendante de l'hème, d'autres composés récents de cette classe d'activateurs de la sGC en sont indépendants et pourraient avoir un potentiel thérapeutique encore plus important pour le traitement de la DE. Mais ils n'ont pas encore été évalués dans cette indication.

*Les activateurs de la guanyl cyclase « particulate » (peptide natriurétique atrial et uroguanyline)*

La *guanyl cyclase « particulate »* est une autre cible potentiellement intéressante pour le traitement de la DE. Cet enzyme lié à la membrane est la cible de peptides natriurétiques endogènes tels que le peptide natriurétique atrial, le peptide natriurétique cérébral et le peptide natriurétique de type C, ainsi que des peptides guanyliques tels que l'uroguanyline. Plusieurs de ces peptides ont été étudiés in vitro et se sont avérés capables de relaxer les corps caverneux humains, particulièrement en ce qui concerne l'uroguanyline, du fait, en grande partie, d'une augmentation du GMPc

intracellulaire indépendante de l'activité de la NO synthase (non bloquée par le L-NAME). Ces résultats sont donc également prometteurs pour le traitement à venir des patients avec DE et défaut de NO endogène.

#### *Inhibiteurs de la PDE5 libérant du NO (NCX-911, nitrate de sildénafil)*

Le NCX-911 a été développé récemment, et on a montré qu'il était capable de faciliter l'érection par trois mécanismes. D'une part, il a la même puissance et la même sélectivité que le citrate de sildénafil pour inhiber la PDE5. Mais de plus, il libère du NO spontanément, et aussi par une activation directe de la *guanyl cyclase soluble* permettant d'augmenter le GMPc sans qu'il soit besoin de synthèse endogène de NO. Ce composé a un effet relaxant des muscles caverneux plus important que celui du citrate de sildénafil. Ces effets se sont confirmés *in vivo* chez le rat. Les différents effets objectivés suggèrent que le NCX-911 est un candidat très intéressant pour le traitement des DE jusqu'ici difficiles à traiter chez des patients diabétiques, hyperlipidémiques, ou après prostatectomie radicale.

#### **Molécules inhibant la contraction du muscle lisse**

##### *Inhibiteurs de la Rho-kinase (Y-27632, fasudil, SAR-407889)*

Il a déjà été rappelé que la voie RhoA/Rho-kinase joue un rôle important dans le maintien de la flaccidité induit par la noradrénaline, l'angiotensine II ou l'endothéline-1. L'inhibition de la Rho-kinase permet donc de relaxer le muscle lisse indépendamment du NO. Chez les diabétiques, cette voie est hyperactivée et supprime l'activité de la NO synthase endothéliale. Cela a conduit à l'hypothèse que le développement de la DE diabétique est au moins en partie médié par la Rho-kinase. Ce semble aussi être le mécanisme de la DE liée à l'artériosclérose chez le rat.

L'inhibition de la Rho-kinase par un inhibiteur sélectif, le Y-27632, relaxe des bandelettes de corps caverneux de rats *in vitro* et augmente la pression intracaverneuse. Toujours chez l'animal, un autre inhibiteur de la Rho-kinase, le fasudil, améliore partiellement, mais de façon significative, l'athérome pelvien et normalise la fonction érectile. Ces deux agents pourraient donc être intéressants dans le traitement de la DE diabétique.

Tandis que le Y-27632 en est encore à la phase préclinique, le fasudil a été commercialisé pour d'autres indications. Le SAR-407889, un autre inhibiteur de la Rho-kinase, est en cours de développement. Il semble huit fois plus actif que le fasudil dans le traitement de l'HTA. Il a été testé dans un essai clinique de phase II, en double insu contre placebo, chez 20 patients avec DE, mais les résultats de cet essai n'ont pas encore été publiés.

#### *Substances capables d'ouvrir les canaux Maxi-K (NS1619, BMS-223131)*

La plupart des voies actuellement à l'étude pour le traitement de la DE ont comme cible les voies des seconds messagers (GMPc, AMPc) qui modulent la concentration de calcium intracellulaire et permettent la relaxation ou la contraction du muscle lisse par ce biais. Le contenu calcique peut aussi être modulé par une interférence dans la conductance transmembranaire d'autres ions. Le canal Maxi-K est un canal ionique qui a particulièrement attiré l'attention, dans la mesure où il permet une hyperpolarisation de la cellule musculaire lisse, qui amène les ions potassiques à traverser la membrane cellulaire. Ces canaux sont activés par des modifications du potentiel électrique membranaire et/ou par des augmentations de la concentration intracellulaire en calcium. L'ouverture des canaux Maxi-K est à l'origine d'une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et d'une diminution de l'excitabilité cellulaire. Différents travaux réalisés chez l'animal ont montré que l'activation des canaux Maxi-K permettait d'obtenir une érection. L'efficacité du NS1619, capable d'ouvrir les canaux Maxi-K, a été confirmée par des expérimentations *in vivo* chez le rat. Le BMS-223131, capable d'ouvrir les canaux potassiques après prise orale, est actuellement à l'étude en phase IIa, bien que ses résultats n'aient pas encore été rapportés.

#### **Conclusion**

Le marché mondial des médicaments de l'érection était de 3,2 milliards de dollars en 2006, deux tiers des ventes s'effectuant aux États-Unis. Si l'on tient compte du vieillissement de la population générale, de la publicité directe vis-à-vis du consommateur aux États-Unis, ainsi que du désir des hommes de tout âge de maintenir un style de vie sexuelle actif, les projections sont celles d'un taux d'augmentation du marché de ces médicaments de 4,9 % par an dans la période à venir. Rien d'étonnant à ce que la compétition des compagnies pharmaceutiques pour développer des médicaments plus puissants et mieux tolérés se poursuive. La revue précédente montre que les cibles moléculaires de ces médicaments se sont diversifiées ces dernières années, avec une attention toute particulière à trouver des composés qui puissent court-circuiter le besoin de production endogène de monoxyde d'azote, qui est l'une des principales limitations des médications orales disponibles aujourd'hui pour la DE.

On peut penser que l'arrivée de ces nouveaux médicaments va modifier de façon importante les stratégies et les recommandations des traitements de la DE, pour aboutir à des traitements plus personnalisés. Ceux-ci incluront probablement une combinaison de plusieurs des médicaments en cours de développement chez les patients difficiles à traiter.