

25^e Congrès 2010 de l'Association Européenne d'Urologie, 18 au 24 avril, Barcelone, Espagne

Avec la collaboration de la Société Francophone de Médecine Sexuelle (SFMS)

25th Congress of the European Association of Urology (EAU), 2010,
18 to 24th April, Barcelona, Spain

J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2010

La version 2010 du congrès de l'Association européenne d'urologie (AEU) a été considérablement perturbée par les cendres du fameux volcan islandais Eyjafjöll. La plupart des inscrits au congrès qui devaient venir d'Europe du Nord n'ont en effet pas pu s'y rendre, faute de moyen de déplacement, et seuls 8 000 des 12 000 inscrits étaient effectivement présents. Très peu de Français y assistaient, et mon voyage jusque-là a été une véritable odyssée !

L'AEU réserve généralement peu de place à la médecine sexuelle, et cela a de nouveau été le cas en 2010, puisqu'une seule session de posters avec présentation orale en une minute suivie de trois minutes de discussion y a été consacrée, sous le titre *Treatment of male sexual dysfunctions*. Une autre session a été consacrée à *Sex, testosterone and the prostate*, mais la moitié des posters correspondants étaient consacrés au cancer de la prostate, le plus souvent dans des aspects non sexuels. Un cours était consacré à la dysfonction érectile (DE). Enfin, un symposium labo (Janssen-Cilag) était consacré à l'éjaculation précoce, et un autre (Pierre Fabre) au déficit en testostérone.

Session posters 19 : le traitement des dysfonctions sexuelles masculines

Étude chez l'animal

Guagnini et al., du laboratoire Sanofi-Aventis, ont présenté des données particulièrement intéressantes sur l'exploration in vitro et in vivo des propriétés érectiles du nouvel inhibiteur de la Rho-kinase SAR407899 chez des animaux diabétiques et sur ses effets sur des lambeaux de corps caverneux humains (poster 302).

On sait que la voie RhoA/Rho-kinase exerce un effet antiérectile important en maintenant la contraction du muscle lisse caverneux. L'inhibition de cette voie est considérée comme une stratégie intéressante pour le traitement de la DE chez les humains. Dans cette étude, les auteurs ont prélevé des bandelettes de corps caverneux chez des rats sains, des rats spontanément hypertendus, et des rats diabétiques, ainsi que chez des lapins sains et des lapins diabétiques, et enfin chez des hommes sains. Ils ont comparé in vitro les effets relaxants du SAR407899 à ceux du sildénafil sur des bandelettes de corps caverneux contractées par un agoniste noradrénergique, la phényléphrine. Tant le SAR407899 que le sildénafil ont inhibé la contraction induite par la phényléphrine de façon dose-dépendante. Contrairement à celui du sildénafil, l'effet relaxant du SAR407899 n'a pas été diminué de façon significative par le L-NAME, un inhibiteur de la NO synthase. Par contre, l'effet relaxant du sildénafil a été diminué par le L-NAME dans les tissus obtenus chez les animaux diabétiques, ce qui ne fut pas le cas de celui du SAR407899.

Dans les études in vivo chez le lapin sain et diabétique, l'administration orale de SAR407899 a induit une érection de façon dose-dépendante. Cet effet fut plus puissant et eut une durée plus longue que celui du sildénafil. Chez les lapins diabétiques, le SAR407899 a induit l'érection chez 70 % des animaux à la dose de 3 mg/kg et chez 100 % à la dose de 10 mg/kg, tandis que seuls 50 % des lapins ont répondu à l'administration orale de sildénafil à la dose de 6 mg/kg. Le SAR407899 a également relaxé les bandelettes de corps caverneux humains de façon comparable à celle de la papavérine.

En conclusion, dans les expériences in vitro, le SAR407899 a relaxé les bandelettes de corps caverneux provenant de rats, de lapins et d'hommes, et a montré une puissance plus élevée que celle du sildénafil dans les tissus recueillis chez des animaux diabétiques. In vivo, le SAR407899 a également facilité la réponse érectile chez le

J. Buvat (✉)
CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France
e-mail : Jacques@buvat.org

lapin non seulement sain, mais également diabétique, avec une puissance et une durée d'action plus importantes que celle du sildénafil. Enfin, au contraire du sildénafil, les effets sur l'érection du SAR407899 ne sont pas dépendants du NO, ce qui peut renforcer son efficacité dans la DE diabétique, une situation où la voie NO/GMPc semble altérée.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (IPDE5)

Ponholzer, Madersbacher et al. ont testé l'importance du niveau androgénique et celle de la relation du couple dans le succès du traitement de la DE par le sildénafil (poster 305). Dans cette petite série, 32 hommes d'âge moyen de 58 ans, les deux seuls critères prédictifs d'un taux de succès élevé ont été le taux de sulfate de déhydroépiandrostérone (taux de succès de 70 % chez les hommes avec taux supérieur à 5 $\mu\text{mol/l}$ contre 40 % chez ceux avec taux inférieur à 5 $\mu\text{mol/l}$) et la durée de la DE (taux de succès de 75 % en cas de DE inférieure à un an contre 50 % dans les autres cas). Aucune différence n'a été trouvée en fonction des taux de testostérone totale ou libre ou en fonction des paramètres de la relation de couple. Au total, étude peu convaincante et qui pêche surtout par le petit nombre de sujets inclus.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)

Aurioles et al. ont rapporté (poster 306) les résultats d'une comparaison du sildénafil pris à la demande (100 ou de 50 mg) et du tadalafil en prise continue (5 ou de 2,5 mg) dans une étude avec croisement, dont les deux phases étaient séparées par une période de *wash-out* (sept à dix jours), chaque phase durant huit semaines. Ont été inclus 378 hommes d'âge moyen de 56 ans. En fin d'étude, l'amélioration de la confiance sexuelle en soi, mesurée par le domaine correspondant du PAIRS, a été significativement plus importante sous le traitement par tadalafil en prise quotidienne.

Sperling et al. ont présenté (poster 307) les premiers résultats du vardénafil sous forme de comprimés oraux dispersibles de 10 mg, destinés à faciliter et accélérer son absorption. Quarante centres européens et sud africains avaient inclus 409 hommes (environ 55 % âgés de 65 ans ou plus). Il s'agissait d'une étude randomisée, en double insu contre placebo, qui a confirmé l'efficacité de cette formulation du vardénafil, avec particulièrement, en ce qui concerne les rapports sexuels réussis (SEP 3), un taux moyen de réponses positives de 64,9 contre 26,7 % sous placebo. La tolérance a été satisfaisante. Nous espérons surtout des résultats d'une étude comparative comprimés classiques contre comprimés oraux dispersibles.

Park et al. ont rapporté (poster 308) une étude considérant à tester l'efficacité de l'udénafil, un nouvel IPDE5 déve-

loppé en Corée du Sud, 12 heures après sa prise. Cet IPDE5 serait en effet caractérisé par une durée d'action relativement longue. Cette étude randomisée, en double insu contre placebo, incluait 400 hommes. Le taux de succès des rapports mesuré par la question 3 du SEP a été de 54,7 %, 12 heures après la prise de 100 mg d'udénafil contre 28,3 %, 12 heures après la prise du placebo, différence significative. L'activité de cet IPDE5 pourrait donc s'étendre jusqu'à 12 heures, et être un peu plus prolongée que celle du sildénafil et du vardénafil. Cela ne pourrait être démontré que dans une étude comparant dans la même population les différents IPDE5, 12 heures après leur prise.

Dès les années 2000, et suivant une première étude de Guay et al. qui rapportaient que la combinaison de traitements susceptibles d'améliorer les facteurs de risque de la DE permettait d'obtenir des taux de succès plus élevés avec le sildénafil, quelques études ouvertes ont épisodiquement rapporté une amélioration des taux de succès des IPDE5 par l'association de molécules hypocholestérolémiantes. À ma connaissance, l'étude présentée par Asgari et al. (poster 309) est la première à avoir utilisé un protocole randomisé, en double insu contre placebo, pour tenter de confirmer ce bénéfice. Les auteurs ont ainsi randomisé 62 hommes, âgés en moyenne de 50 ans, présentant une durée moyenne de leur DE de 4,2 ans et un score moyen du domaine de la fonction érectile de 10,4 en dépit d'un traitement par le sildénafil mené, selon les règles, en deux groupes qui recevaient pour l'un 2×20 mg d'atorvastatine par jour et pour l'autre un placebo, tandis qu'ils recevaient simultanément une dose quotidienne de 100 mg de sildénafil. Après six semaines, l'augmentation du score du domaine de la fonction érectile était significative par rapport au niveau de base dans le groupe sildénafil + atorvastatine, tandis qu'elle était moindre et non significative dans le groupe sildénafil + placebo.

Ces résultats sont intéressants, mais pas totalement convaincants. D'abord, le fait d'avoir utilisé quotidiennement le sildénafil chez des non-répondeurs à la prise à la demande pouvait avoir amélioré à soi seul la réponse à l'IPDE5. De plus, l'augmentation dans le groupe atorvastatine n'était pas significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Par ailleurs, la dose quotidienne d'atorvastatine était particulièrement importante. Peut-être les résultats auraient-ils été plus significatifs et convaincants avec un nombre de patients plus élevé. L'association d'une statine à haute dose représente cependant manifestement une option intéressante, et dont il faudrait continuer d'essayer de démontrer l'efficacité chez les non-répondeurs aux IPDE5, particulièrement en cas d'hypercholestérolémie associée.

Gomez et al. ont présenté (poster 312) une étude fondamentale particulièrement intéressante sous la forme de l'étude des effets du traitement par le vardénafil sur le protéome plasmatique de patients diabétiques présentant

une DE. Ils ont plus particulièrement étudié les effets du vardénafil (20 mg une ou deux fois par semaine pendant 12 semaines) sur le niveau des protéines plasmatiques associées à l'inflammation systémique qui est un facteur essentiel de l'artériosclérose. Après administration du vardénafil, le score du domaine de la fonction érectile de l'IIEF a été amélioré de façon significative. Le taux de l'isotype 3 de la chaîne gamma du fibrinogène a été significativement réduit, comme ont été réduits les taux circulants du fragment D du fibrinogène. L'expression de plusieurs autres protéines corrélées à l'inflammation, sous la forme de trois isotypes de l'haptoglobine et de deux isotypes de l'alpha-1-antitrypsine, a été réduite de façon significative après traitement par le vardénafil. Par contre, il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne l'expression de cinq isotypes de l'apolipoprotéine A1, non plus que des apolipoprotéines A4. En conclusion, dans cette étude, le vardénafil a diminué de façon significative les taux circulants de différents biomarqueurs associés à l'inflammation, ce qui suggère un effet anti-inflammatoire de cet IPDE5 chez les patients diabétiques présentant une DE.

Dapoxétine et éjaculation prématurée

Shabsigh et al. ont essayé de préciser les caractéristiques des hommes avec éjaculation prématurée qui poursuivirent jusqu'au terme des 12 semaines le traitement par la dapoxétine dans un essai ayant inclus près de 1 300 hommes (poster 313). Comme on pouvait s'y attendre, ces hommes se caractérisaient par des niveaux significativement plus élevés des critères de succès dès la 12^e semaine du traitement, plus particulièrement un délai de l'éjaculation intravaginale en moyenne plus long, un score de perception de contrôle sur l'éjaculation plus élevé et une satisfaction plus grande.

Rowland a présenté les corrélations observées entre le critère « CGIC » (impression clinique globale de changement sous traitement) et les autres paramètres d'évaluation de l'éjaculation prématurée, tout particulièrement les fameux *patient related outcomes* dans un essai de traitement par la dapoxétine chez les 1 162 hommes (poster 314). La CGIC est un paramètre d'évaluation simple qui permet au patient de quantifier, sur une échelle en sept points, l'amélioration ou l'aggravation de son éjaculation prématurée après traitement. Le score de la CGIC était corrélé de façon significative avec tous les autres paramètres d'évaluation de l'éjaculation prématurée, incluant le délai de l'éjaculation intravaginale, la perception d'un changement dans le contrôle sur l'éjaculation, la satisfaction tirée du rapport, la souffrance psychologique et les difficultés interpersonnelles liées à l'éjaculation prématurée. L'élément le plus intéressant de cette présentation a été le résultat d'une analyse multivariée des prédicteurs de la CGIC. Il est apparu qu'à soi seule la perception d'un changement du contrôle sur l'éjaculation a rendu compte de la plus grande proportion de la variance expliquée (49 %), suivie par la satisfaction, le délai moyen de l'éjaculation, la souffrance psychologique, et les difficultés interpersonnelles. Tous ces *patient related outcomes* étaient des contributeurs statistiquement significatifs à la CGIC après 24 semaines de traitement, à l'exception des difficultés interpersonnelles. Mais à l'exception du contrôle sur l'éjaculation, chacun ne contribuait que pour moins de 5 %. Par conséquent, une étude qui confirme d'autres données précédentes en montrant que la perception du contrôle sur l'éjaculation est un des paramètres les plus importants en termes de retentissement psychologique et particulièrement de souffrance, mais aussi, sous traitement, de satisfaction chez l'homme qui présente une éjaculation prématurée.

Conflit d'intérêt : aucun.