

## 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)

Coordination : J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2011

### Testostérone

**Le traitement par la testostérone chez les hommes ayant un cancer de prostate non traité**

**Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer**

Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al (2011) *J Urol* 185:1256–61

Analysé par B. Cuzin

**But :** Les antécédents de cancer de prostate ont été pendant longtemps une contre-indication au traitement par la testostérone en raison de la croyance que des taux plus élevés de testostéronémie provoqueraient une croissance plus rapide du cancer de prostate. Des données récentes ont remis ce paradigme en question. Dans cette étude, les auteurs évaluent l'effet d'un traitement de testostérone chez les hommes présentant des cancers de prostate non traités.

**Matériel et méthodes :** Les auteurs rapportent les résultats des biopsies de prostate, des dosages de PSA et des volumes prostatiques de patients présentant un déficit de testostérone symptomatique et recevant un traitement par la testostérone pendant la phase de surveillance active de leur cancer de prostate.

**Résultats :** Treize hommes symptomatiques, avec déficit en testostérone, et porteurs d'un cancer de prostate non traité, ont reçu un traitement de testostérone pendant une durée médiane de 2,5 ans (extrêmes : 1,0 à 8,1). L'âge moyen était de 58,8 ans. Le score de Gleason lors de la biopsie initiale était de 6 chez 12 hommes et de 7 chez le dernier. Le taux moyen de testostéronémie totale a augmenté

de 238 à 664 ng/dl ( $p < 0,001$ ). Le taux moyen de PSA n'a pas changé significativement sous traitement par la testostérone ( $5,5 \pm 6,4$  vs  $3,6 \pm 2,6$  ng/ml,  $p = 0,29$ ). Le volume de la prostate est resté inchangé. Le nombre moyen de biopsies au cours du suivi était de deux. Aucun cancer n'a été trouvé dans 54 % des biopsies de suivi. Chez deux hommes, les biopsies suggéraient une augmentation de grade, mais les biopsies suivantes chez l'un et la pièce de prostatectomie radicale chez l'autre n'ont indiqué aucune progression réelle. Aucune progression locale du cancer de prostate ni aucune métastase n'ont été observées.

**Conclusion :** Le traitement de testostérone chez les hommes porteurs de cancer de prostate n'a pas été associé à une progression du cancer de prostate à court ou moyen terme. Ces résultats sont en accord avec la théorie du modèle de saturation, c'est-à-dire que la croissance maximale du cancer de prostate est atteinte dès des concentrations très basses en androgènes. La contre-indication en vigueur de longue date du traitement par testostérone chez les hommes porteurs d'un cancer de prostate non traité ou à faible risque, ou d'un cancer de prostate traité sans évidence de métastase ou de récurrence de maladie, mérite d'être réévaluée.

**Commentaires :** Cette étude est la continuité des remises en question du rôle de la testostérone dans la croissance du cancer de prostate [1–9]. Même si des résultats complémentaires sont nécessaires, elle mérite d'être diffusée largement, tant les conséquences peuvent être importantes pour la qualité de vie des patients atteints de certains types de cancer de prostate. Ces réflexions sont également potentiellement susceptibles de faire avancer aussi notre compréhension de l'échappement hormonal. Toutefois, les patients de cette étude, sous surveillance active de leur cancer, étaient sélectionnés (faible volume tumoral, score de Gleason bas). Cependant, cette stratégie est maintenant de mieux en mieux évaluée, et des patients à cancer plus évolué ou de grade plus élevé pourront peut-être également bénéficier d'essais de traitement substitutif de testostérone. Pour ce cancer à

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

haute incidence, l'approche transversale multidisciplinaire aura été très contributive, de même que les liens avec les associations de patients.

## Références

1. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al (2006) Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 296:2351-61
2. Morgentaler A (2009) Testosterone therapy in men with prostate cancer: ethical and scientific considerations. *J Urol* 181:972-9
3. Kaufman JM, Graydon RJ (2004) Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 172:920-2
4. Agarwal PK, Oefelein MG (2005) Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 173:533-6
5. Khera M, Grober ED, Najari B, et al (2009) Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 6: 1165-70
6. Sarosdy MF (2007) Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 109:536-41
7. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group (2008) Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 100:170-8
8. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, et al (2006) Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3850-6
9. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al (2010) Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-31

### La varicocèle peut-elle être considérée comme une cause réversible d'hypogonadisme ? Données récentes apportées par deux études avec correction microchirurgicale

#### Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair

Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff J, et al (2011) *Br J Urol Int* publication avancée en ligne

#### Impact of varicolectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility

Zhody W, Ghazi S, Arafa MJ (2011) *Sex Med* 8:885-93

Analysé par J.J. Legros

La varicocèle est une anomalie banale, puisqu'elle concernerait jusqu'à 10 % des hommes adultes. La possibilité

qu'elle réduise la fertilité masculine est discutée depuis plus de 30 ans, et peut aujourd'hui être considérée confirmée par la majorité des quelques études ayant comparé de façon randomisée les effets de sa suppression à ceux de l'abstention thérapeutique chez des hommes hypofertiles présentant cette anomalie veineuse. L'impact de la varicocèle sur la fonction androgénique du testicule a été beaucoup moins étudié, et les quelques publications qui lui ont été consacrées ont fourni des résultats discordants. Deux nouvelles études viennent d'être publiées en ce début d'année 2011. Elles ont particulièrement l'intérêt d'avoir évalué l'effet de la suppression de cette anomalie veineuse sur les taux circulants d'androgènes. L'intéressante étude de Tankirut et al. compare les dosages matinaux de la testostérone totale (T) de 325 hommes présentant une varicocèle palpable découverte lors d'un examen clinique pour infertilité à ceux de 510 hommes sans varicocèle détectable demandant une intervention de réversion d'une vasectomie. Les auteurs trouvent une diminution de la T dans le groupe « varicocèle » ( $416 \pm 156$  ng/dl) vs le groupe « sans varicocèle » ( $469 \pm 192$  ng/dl) [ $p < 0,001$ ]. Cette différence persiste après correction pour l'âge ! Plus intéressant, la valeur de la testostérone augmente faiblement mais significativement après intervention microchirurgicale sur la varicocèle ( $454 \pm 168$  vs  $358 \pm 126$  ng/dl avant l'intervention,  $p < 0,001$ ) et double chez 10 % des patients. Les auteurs en concluent donc que la varicocèle constitue un facteur favorisant le déficit androgénique de l'homme, et que ce déficit est réversible par la correction chirurgicale. Ils n'étudient cependant pas les conséquences cliniques pratiques de cette « amélioration » au niveau sexuel et fertilité. Cet aspect est par contre étudié dans l'étude de Zhody et al. qui ont évalué et opéré un groupe de 141 hommes présentant une varicocèle : outre les valeurs de T, ils ont également évalué les modifications de l'IIEF ainsi que celles de la LH et de la FSH plasmatiques. Ils confirment l'amélioration de la T après intervention microchirurgicale chez les 103 patients qui ont souhaité ce traitement ( $450 \pm 170$  vs  $379 \pm 379$  ng/dl,  $p < 0,0001$ ) alors que la T moyenne n'augmenta pas dans le groupe témoin des 38 sujets qui refusèrent la chirurgie et firent le choix des méthodes d'assistance médicale à la procréation. Ils démontrent également une diminution de la LH dans le groupe opéré, témoignant bien de la souffrance « périphérique » initiale, ainsi qu'une amélioration modérée mais significative du score de l'IIEF-5 dans le groupe opéré ( $19,7 \pm 1,8$  vs  $17,1 \pm 2,6$ ,  $p < 0,0001$ ), pouvant traduire une action favorable sur les paramètres érectiles également, malgré la modicité de l'amélioration endocrinienne ! Il est par contre plus étonnant de ne constater aucune diminution des valeurs de FSH ; cela pourrait suggérer que la sécrétion d'inhibine et donc son « feed-back » sur la FSH ont besoin de plus de temps pour s'améliorer que ce n'est le cas pour la stéroïdogenèse ? Dans l'ensemble, je pense que ces résultats

sont intéressants, même si je suis surpris que d'aussi faibles modifications des valeurs de T, dans la première étude, puissent aboutir à des modifications cliniques significatives ! Elles plaident en faveur d'une authentique mais minime (en moyenne < 100 ng/dl) amélioration de la sécrétion de T chez les hommes avec varicocèle. Mais les conséquences cliniques (amélioration du désir et des érections, voire de l'énergie et des autres paramètres potentiellement affectés par le déficit en T) mériteraient d'être précisées dans des études de méthodologie plus rigoureuse.

## Fonction érectile

### La prise quotidienne de vardénafil améliore la rigidité artérielle chez les patients présentant une dysfonction érectile (DE) d'origine vasculaire

#### A spontaneous, double blind, double-dummy cross-over study on the effects of daily vardenafil on arterial stiffness in patients with vasculogenic erectile dysfunction

Aversa A, Letizia C, Francomano D, et al (2011) Int J Cardiol advanced publication on line

Analysé par C. Bonnin et P. Bouilly

**Contexte :** Il est actuellement bien admis que l'endothélium vasculaire joue un rôle clé dans la régulation du tonus vasculaire en réponse à des stimuli neurohormonaux et mécaniques. Le tonus vasculaire est le résultat d'un subtil équilibre entre substances vasoconstrictrices, dont l'endothéline-1 (ET-1), et vasodilatatrices, dont l'adrénomédulline (ADM) et le monoxyde d'azote (NO). Le NO est un facteur prépondérant dans le maintien de l'état quiescent de la paroi vasculaire. Déterminer sa biodisponibilité permet d'estimer la fonction endothéliale. La dysfonction endothéliale est un processus généralisé qui concerne les artères de conductance et de résistance. Elle est associée à une baisse de la biodisponibilité du NO et est considérée comme l'équivalent d'une altération fonctionnelle précoce qui précède le changement structurel de la paroi vasculaire. Elle est prédictive d'événements cardiovasculaires. L'ET-1 a par ailleurs été incriminée dans l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque. L'augmentation de la rigidité artérielle, *arterial stiffness*, qui entraîne une augmentation de la pression pulsée (PP), témoigne également d'une altération vasculaire précoce et est considérée comme un marqueur préclinique indépendant de la maladie athéroscléreuse. Elle est évaluée par la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale, reflet de la VOP aortique, dont l'augmentation est

étroitement liée aux facteurs majeurs de risque cardiovasculaires (en particulier l'HTA et le diabète). La quantification des ondes de réflexion au travers de la mesure de l'index d'augmentation (AIx) permet également une estimation de la rigidité artérielle. L'AIx est le rapport entre l'augmentation de la pression artérielle (PA) due à l'onde de réflexion et la PP. L'onde de réflexion est l'onde de pouls réfléchie au niveau d'une bifurcation artérielle. Plus l'AIx est élevé, plus la rigidité artérielle est grande. L'AIx est corrélé à la pression artérielle diastolique (PAD), à la taille, à l'âge et à la VOP aortique. Aversa et al. avaient montré dans un précédent travail qu'une augmentation de l'AIx était retrouvée chez des patients présentant une dysfonction érectile (DE) d'origine vasculaire (*peak systolic velocity post-injection* < 35 cm/s), indépendamment des facteurs de risque vasculaire associés. Le vardénafil est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 5 (IPDE5), utilisé dans le traitement de la DE et de l'HTAP. Le vardénafil stimule l'angiogenèse induite par l'ischémie à travers le recrutement de progéniteurs endothéliaux et semble pouvoir restaurer une fonction endothéliale altérée, évaluée par vasodilatation flux-médiée (FMD : *flux mediated dilation*) au niveau brachial et caverneux. L'objectif de cette étude randomisée, double insu double placebo, croisée, était d'évaluer, chez des patients présentant une DE d'origine artérielle, l'effet de différentes doses de vardénafil : 1) sur la fonction endothéliale et la rigidité artérielle explorées par tonométrie digitale ; 2) sur les marqueurs biologiques de la fonction endothéliale (ET-1 et ADM).

**Patients et méthodes :** Vingt patients, d'âge moyen de  $59 \pm 11$  ans, ayant une DE sévère (IIEF-5 moyen =  $12 \pm 6$ ) d'origine artérielle (PSVpi moyen =  $24 \pm 2$  cm/s ; *cut-off* à 35 cm/s) étaient randomisés en deux groupes après une phase de préinclusion de quatre semaines : un groupe « traitement quotidien » dans lequel les patients recevaient pendant quatre semaines 10 mg de vardénafil par jour en trois prises de 3,33 mg et un groupe « à la demande » dans lequel les patients recevaient 20 mg de vardénafil à la demande. Après un *wash out* de deux semaines, les patients changeaient de groupe pour encore quatre semaines de traitement. Le critère de jugement principal était la mesure en tonométrie digitale (PAT : *peripheral arterial tonometry*) de la variation du volume sanguin digital secondaire à une ischémie de l'avant-bras (RHI = index RH-PAT : *reactive hyperemia-PAT*) et de l'AIx (matériel utilisé : Endo-PAT 2000, Itamar Médical, Israël), réalisées à la randomisation et après chaque période de traitement. Les critères secondaires étaient la variation des scores IIEF-5 et SEP3 (*sexual encounter profile* — question 3) et les dosages d'ET-1 et d'ADM, réalisés également à la randomisation et après chaque période de traitement.

**Résultats :** Le RHI ne fut modifié de façon significative dans aucun des deux groupes. L'AIx fut diminué de

façon significative dans le groupe « traitement quotidien » ( $p < 0,01$ ) et l'Aix75 (Aix normalisé à une fréquence cardiaque [Fc] de 75/minute) dans les groupes « traitement quotidien » ( $p < 0,0001$ ) et « à la demande » ( $p < 0,001$ ). L'ET-1 ne fut modifiée dans aucun des deux groupes. Les concentrations d'ADM, normales en début d'étude chez les patients avec DE d'origine artérielle, furent diminuées dans le groupe « traitement quotidien » ( $p < 0,05$ ) mais pas dans le groupe « à la demande ». Aucune modification de la PA et de la Fc (65/minute  $\pm$  7) ne fut constatée. Les scores IIEF-5 et SEP3 augmentèrent significativement dans les deux groupes.

**Discussion :** L'ADM est un peptide sécrété par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses (CML) et les fibroblastes de l'adventice. Il a une action vasodilatatrice endothélium-dépendante (voie du NO-GMPc), de mécanisme incomplètement élucidé. Après injection intraveineuse, l'ADM induit une diminution de la PA et des résistances vasculaires périphériques. L'ADM est considéré comme un facteur compensateur de la rigidité artérielle. La rigidité artérielle diagnostiquée par l'augmentation de la VOP est reconnue comme un prédicteur majeur du risque cardiovasculaire. L'augmentation de la VOP (entre l'artère brachiale et l'artère jambière) est associée de façon significative et indépendante avec la concentration plasmatique d'ADM, l'âge et la pression artérielle systolique (PAS). Il a également été montré que la concentration d'ADM est corrélée avec l'âge mais pas avec la PAS ou la PP dans la population générale. En conséquence, les auteurs suggèrent que l'augmentation de la VOP et des concentrations d'ADM pourrait refléter deux aspects distincts de la rigidité artérielle. La prise d'IPDE5 (tadalafil) a été associée à l'amélioration de plusieurs marqueurs de la fonction endothéliale (ET-1, CRP, VCAM [*vascular cell adhesion molecule*]). Celle de vardénafil et de tadalafil a été associée avec l'augmentation des progéniteurs endothéliaux circulants, suggérant un effet bénéfique sur la réparation de l'endothélium. Dans cette étude, le vardénafil pris quotidiennement à la dose de 10 mg pendant quatre semaines entraîne une diminution de l'ADM sans baisse de la PA, ni modification de la Fc ou de l'ET-1. La diminution des concentrations d'ADM est significativement corrélée avec la réduction de l'Aix et de l'Aix75. *Les auteurs suggèrent que la baisse des concentrations d'ADM pourrait expliquer l'amélioration de la rigidité artérielle, la PA n'étant pas modifiée.* La prise « à la demande » de vardénafil ne modifie pas en revanche les concentrations d'ADM. *Aussi, dans ce schéma thérapeutique, les auteurs suggèrent que l'amélioration de la rigidité artérielle constatée uniquement sur la réduction de l'Aix75 pourrait être liée uniquement à l'action directe du vardénafil.* Néanmoins, ils n'excluent pas que d'autres substances vasoactives non évaluées dans

l'étude aient pu jouer un rôle, notamment le récepteur minéralocorticoïde (MR).

**Conclusion :** Aversa et al. concluent que le vardénafil améliore la rigidité artérielle, amélioration mise en évidence par la réduction de l'Aix mesuré en tonométrie digitale, et que la prise quotidienne de vardénafil entraîne une diminution de la concentration d'ADM. Il est précisé que des études plus larges seront cependant nécessaires pour préciser les relations entre prise quotidienne de vardénafil, rigidité artérielle et concentrations d'ADM.

**Commentaires :** L'objectif de cet article est l'étude de l'impact du vardénafil sur la rigidité artérielle, sur une très petite série de patients ( $n = 20$ ). Aversa et al. concluent à une amélioration de la rigidité artérielle par réduction de l'Aix en tonométrie digitale. Cette étude soulève quelques remarques concernant les méthodes d'étude de la rigidité artérielle. Dans un consensus européen sur la question, paru en 2006, Laurent et al. soulignaient que l'Aix ne pouvait être assimilé sans réserve à la VOP aortique, qui, seule, représente intrinsèquement la rigidité aortique et constituait ainsi la méthode diagnostique *gold standard* [1], reconnue par les Sociétés européennes de cardiologie et d'hypertension [2]. La VOP aortique est en effet indépendante de paramètres pouvant modifier l'Aix (amplitude des ondes réfléchies, Fc, paramètres de l'éjection ventriculaire, âge). L'utilisation d'un Aix corrigé à une Fc de 75/minute permet néanmoins une réduction de l'impact de la Fc et une comparaison des données (une augmentation de la Fc étant associée à une diminution de l'Aix). De plus, l'utilisation de l'Aix mesuré au niveau de l'artère radiale comme estimation de l'Aix aortique est également discutée. Par ailleurs, s'il existe quelques études ayant validé la pléthysmographie digitale [1], les auteurs ne citent pas de travaux ayant validé le matériel utilisé pour la mesure de la rigidité artérielle (Endo-PAT 2000). De même, la valeur diagnostique de l'augmentation de la VOP au niveau périphérique (brachiale ou fémorotibiale) n'est pas assimilable à celle de la VOP aortique. Il a été récemment clairement démontré que l'analyse de l'onde de pouls en tonométrie radiale n'est pas une méthode fiable pour mesurer la VOP aortique [3]. Or, c'est essentiellement la rigidité artérielle diagnostiquée par la mesure de la VOP carotidofémorale qui est prédictive d'ECV (événements coronaires fatals ou non, AVC fatals) [1,4]. Le niveau d'évidence est moins élevé pour l'Aix, même s'il a été montré que l'Aix aortique était prédictive de mortalité toute cause chez les patients en insuffisance rénale terminale, et l'Aix radiale d'événements cardiovasculaires chez les patients devant bénéficier d'une angioplastie coronaire et les patients hypertendus (étude CAFE, ancillaire d'ASCOT). Enfin, si Kita, cité par les auteurs, a montré dans une série de 126 patients que l'augmentation de la VOP entre l'artère brachiale et l'artère tibiale était associée

de façon significative et indépendante avec la concentration plasmatique d'ADM, l'âge et la PAS [5], l'association entre ADM et VOP carotidofémorale n'a pas été retrouvée dans la Framingham Heart Study ( $n = 1962$ ) au sein d'une population d'âge comparable (61 vs 58) [6]. *Comme le soulignent les auteurs, l'augmentation de la VOP (carotidofémorale), de l'Aix et celle des concentrations d'ADM pourraient signifier différents mécanismes d'altération de la rigidité artérielle.* Ce travail amène également à poser certaines questions : 1) l'amélioration de la rigidité artérielle par le vardénafil constitue-t-elle l'un des mécanismes de l'amélioration de la fonction érectile qu'il produit, et par quel mécanisme : baisse de l'ADM ? Action directe du vardénafil ? L'étude ne précise pas les éventuelles corrélations entre l'amélioration des scores IIEF-5 et SEP3 et les valeurs d'Aix, d'Aix75 et d'ADM ; 2) l'augmentation de la rigidité artérielle des hommes avec DE est-elle une des explications de l'association de la DE avec une augmentation de la morbidité cardiovasculaire ? 3) L'amélioration de la rigidité artérielle par le vardénafil permettrait-elle d'envisager un effet bénéfique des IPDE5 en termes de réduction de la morbidité cardiovasculaire ? Autrement dit pourrait-on envisager de faire passer leur statut de médicaments des troubles de l'érection à celui de médicaments capables de prévenir le vieillissement vasculaire de l'homme ?

## Références

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al (2006) European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588–605
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25:1105–87
3. Gurovich AN, Beck DT, Braith RW (2009) Aortic pulse wave analysis is not a surrogate for central arterial pulse wave velocity. *Exp Biol Med* 234:1339–44
4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–27
5. Kita T, Kitamura K, Hashida S, et al (2003) Plasma adrenomedullin is closely correlated with pulse wave velocity in middle-aged and elderly patients. *Hypertens Res* 26:887–93
6. Levy D, Hwang SJ, Kayalar A, et al (2007) Associations of plasma natriuretic peptide, adrenomedullin, and homocysteine levels with alterations in arterial stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation* 115:3079–85

## Quels sont les hypotenseurs réellement à risque pour la fonction érectile ?

### Cardiovascular risk, drugs and erectile function — a systematic analysis

Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al (2011) *Int J Clin Pract* 65:289–98

Analysé par J. Buvat

Les sujets hypertendus ont un risque accru de dysfonction érectile, d'autant plus que l'hypertension est associée, comme c'est souvent le cas, à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. On a évoqué de longue date un risque iatrogène supplémentaire, lié à l'utilisation de différentes molécules hypotenseurs. Cependant, les hypotenseurs sont souvent accusés à tort. Les auteurs de cet article ont voulu clarifier la question en faisant une analyse systématique des seuls essais cliniques ayant évalué avec une méthodologie rigoureuse les effets des différents hypotenseurs sur la fonction érectile. Ils ont ainsi trouvé dans la littérature cinq essais de type épidémiologique évaluant les effets de différentes molécules, huit essais ayant évalué les effets des bêtabloqueurs, cinq ayant évalué les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et un seul essai ayant évalué l'effet des diurétiques sur la fonction érectile, tous ces essais ayant été menés en double insu contre placebo ou contre une autre molécule. L'analyse confirme que, parmi les hypotenseurs principalement utilisés aujourd'hui, seuls les diurétiques thiazidiques (comme l'hydrochlorothiazide, malheureusement présent dans la majorité des associations utilisées en seconde intention) et les bêtabloqueurs, à l'exception du nébivolol (Nebilox<sup>®</sup>, Temerit<sup>®</sup>), ont réellement un impact négatif sur la fonction érectile. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les bloqueurs des canaux calciques n'ont pas d'effet négatif significatif, ou pourraient même avoir un effet positif (surtout pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine). Ces données basées sur des preuves devraient donc permettre de mieux préserver, ou d'autres fois améliorer, la fonction érectile des sujets hypertendus, en évitant, ou remplaçant, les deux principales classes thérapeutiques exposant à un risque iatrogène, soit les diurétiques thiazidiques et les bêtabloqueurs autres que le nébivolol. Plusieurs études ont montré que ce dernier peut avantageusement remplacer les autres produits de cette classe thérapeutique. Bien sûr s'il y a lieu après accord du cardiologue et à condition que la substitution soit possible.

## Fonction éjaculatoire

### La relation entre dysfonctions sexuelles masculines, troubles urinaires du bas appareil et IPDE5 : état des lieux

#### Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia

Gacci M, Eardley I, Giuliano F, et al (2011) *Eur Urol* 60:809–25

#### Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence

Martínez-Salamanca JI, Carballido J, et al (2011) *Eur Urol* 60:527–35

Analysé par G. Bou Jaoudé

De nombreuses études ont rapporté au cours des dernières décennies l'existence d'une relation entre les troubles urinaires du bas appareil (TUBA) dus à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), leurs traitements et l'existence de dysfonctions sexuelles (DS). Après l'arrivée des inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (IPDE5), plusieurs études se sont intéressées à leur impact sur les TUBA/HBP permettant de mieux connaître la physiopathologie de ces troubles génitaux et d'évoquer de nouvelles options thérapeutiques. Deux analyses récentes publiées dans *European Urology* tentent d'effectuer une mise au point sur ce que nous savons sur ce sujet. Un panel d'experts internationaux a analysé les données des études publiées et aussi celles des recherches cliniques. L'objectif étant en particulier de préciser les points suivants : la relation épidémiologique entre DS et TUBA/HBP, les hypothèses physiopathologiques de cette association, l'impact des traitements médicamenteux et non médicamenteux des TUBA sur la fonction sexuelle masculine, le rôle possible des différents IPDE5 dans le traitement des TUBA/HBP, seuls ou en association avec les alphabloqueurs.

**En voici les principales conclusions :** 1) il existe une association significative et donc indiscutable entre les TUBA/HBP et l'existence d'une dysfonction érectile (DE). Cette association devrait inciter les cliniciens à rechercher systématiquement la DE chez un patient souffrant de TUBA et vice versa ; 2) parmi les hypothèses physio-

pathologiques évoquées pour expliquer cette association, celles qui paraissent pertinentes pour les auteurs sont : l'altération de la voie monoxyde d'azote–guanosine monophosphate cyclique (NO–GMPc), la majoration du signal de la RhoA-Rho-kinase à l'origine d'une contraction des fibres musculaires lisses, l'hyperactivité du système autonome adrénergique et l'artériosclérose pelvienne ; 3) les DS iatrogènes les plus fréquentes des traitements par alphabloqueurs sont les troubles de l'éjaculation (rétrograde, retardée), tandis que les DS iatrogènes les plus fréquentes après un traitement par IPDE5 sont la baisse de la libido, la DE et à moindre degré les dyséjaculations ; 4) les traitements chirurgicaux conventionnels de l'HBP, et même les méthodes peu invasives innovantes (comme la vaporisation photosélective de lithium), peuvent induire une éjaculation rétrograde et une DE (en réalité, il semble que le traitement par vaporisation photosélective de lithium soit peu iatrogène sur la fonction érectile, mais les données objectives de la littérature scientifique actuelle ne permettent pas d'exclure définitivement le risque d'une DE secondaire à ce traitement. Selon les auteurs de ces articles, les futures études devraient nous permettre de mieux préciser les éventuelles populations de patients chez qui ce risque est significatif) ; 5) impact des IPDE sur TUBA/HBP : tous les IPDE5 commercialisés améliorent significativement les TUBA/HBP. Cependant, cette amélioration porte essentiellement sur les scores d'IPSS, et aucun IPDE n'a montré une efficacité sur les aspects urodynamiques des TUBA. Des recherches complémentaires dans ce sens sont nécessaires ; 6) enfin, les études des traitements combinés par IPDE5 et alphabloqueurs montrent une amélioration plus importante, par cette association thérapeutique, des TUBA et de la DE que lors d'un traitement par IPDE5 seul ou alpha-bloqueur seul, avec une tolérance clinique satisfaisante.

**Commentaires :** Ces deux articles n'apportent, certes, pas d'éléments nouveaux sur nos connaissances concernant la relation qui existe entre TUBA/HBP, leurs traitements, les DS associées et iatrogènes, et les IPDE5. Ils permettent essentiellement d'en effectuer une mise au point et un rappel sur l'état actuel de nos connaissances objectives dans ce domaine. Une telle mise au point est utile avant de définir le champ des recherches futures et en particulier : mieux élucider le mécanisme d'action des IPDE5 sur la sphère urinaire, objectiver leur impact sur les TUBA par des études spécifiquement urodynamiques, mieux évaluer les bénéfices potentiels des IPDE5 seuls ou en association thérapeutique par rapport aux traitements standard existants et, enfin, évaluer les bénéfices des différentes approches thérapeutiques à long terme.

## Du nouveau à propos du mystérieux syndrome du malaise postéjaculatoire (SMPE)

### Postorgasmic illness syndrome (POIS) in 45 Dutch Caucasian males: clinical characteristics and evidence for an immunogenic pathogenesis (Part 1)

Waldinger MD, Meinardi MM, Zwinderman AH, Schweitzer DH (2011) *J Sex Med* publication on line

Analysé par J. Buvat

Le syndrome du malaise postéjaculatoire (SMPE) a été rapporté pour la première fois en 2002 par Waldinger et Schweitzer. Il correspondait à un ensemble de symptômes décrits par deux hommes différents qui se plaignaient de fatigue importante, de sensations fiévreuses, de congestion nasale, de brûlures oculaires, de difficultés de concentration, d'irritabilité et/ou d'état grippal survenant peu après l'éjaculation et disparaissant en deux à sept jours. Ces symptômes avaient conduit ces deux hommes à s'abstenir d'activité sexuelle ou à programmer leur activité sexuelle à des périodes au cours desquelles ils n'avaient pas d'obligations sociales ou professionnelles importantes. Suite à cette publication, un nombre croissant d'hommes présentant les mêmes symptômes ont consulté leur service, ce qui les a amenés à en préciser la symptomatologie et à formuler des hypothèses, parmi lesquelles celle d'une allergie à un composé non identifié, avant qu'ils en viennent à celle d'une allergie au sperme lui-même. Afin de fournir des arguments en faveur de cette hypothèse, ils ont fait une étude pilote au cours de laquelle dix hommes souffrant de ce syndrome ont accepté d'interrompre leur masturbation ou leur rapport juste avant l'éjaculation. Ces hommes n'ont présenté aucun des symptômes qu'ils présentaient d'habitude après avoir éjaculé, ce qui a renforcé la conviction des auteurs qu'il pourrait s'agir d'une réaction d'allergie à leur propre sperme survenant dès qu'ils la déclenchaient par l'éjaculation. Cela les a amenés à cette nouvelle étude au cours de laquelle ils ont étudié les effets locaux et généraux d'un test d'injection sous-cutanée de sperme autologue dilué chez 45 Hollandais de race caucasienne souffrant de ce symptôme.

**Matériel et méthode :** L'étude a porté sur une cohorte de 46 hommes ayant consulté consécutivement le département de neurosexologie des auteurs entre janvier 2002 et mai 2010, parmi lesquels 45 ont accepté la publication de leurs données. Tous ont bénéficié d'un test intradermique. Le diagnostic de SMPE a été porté à partir des quatre critères préliminaires qu'ils avaient définis suite à leurs travaux antérieurs : 1) un ou plusieurs des symptômes suivants : sensation d'état grippal, extrême fatigue ou épuisement, faiblesse musculaire, impression d'être fiévreux ou sudations,

perturbation de l'humeur et/ou irritabilité, difficultés de mémoire, problème de concentration, discours incohérent, congestion nasale ou écoulement nasal hydrique, démangeaisons oculaires ; 2) tous les symptômes surviennent immédiatement (quelques secondes), tôt (quelques minutes) ou dans les quelques heures suivant l'éjaculation quel qu'en soit le déclenchement, y compris pendant le sommeil, et ce, lors de plus de 90 % des éjaculations ; 3) la plupart de ces symptômes durent de deux à sept jours ; 4) ils disparaissent spontanément. Chaque sujet a produit un éjaculat qui a été congelé et dilué ultérieurement avec du sérum salé isotonique jusqu'à une concentration de 1/40 000. Les résultats de l'injection intradermique (intradermoréaction : IDR) de sperme dilué ont été comparés à ceux d'une injection intradermique de sérum salé sur l'autre bras. Les tests ont été interprétés 15 minutes après les injections et considérés positifs quand le diamètre de la réaction était supérieur à 5 mm, avec un érythème local. La réaction était graduée en cinq degrés, avec pour la plus forte un gonflement de plus de 15 mm ou un érythème de plus de 40 mm.

**Résultats :** Trente-trois sujets ont accepté de subir le test d'injection intradermique d'un échantillon dilué de leur propre sperme. Le test fut positif chez 29 d'entre eux (88 %). Alors que le gonflement fut supérieur à 5 mm chez tous ces hommes après injection de sperme, il ne dépassa 2 mm chez aucun des mêmes hommes avec l'injection de sérum salé. L'interrogatoire révéla que le SMPE avait été primaire (apparu dès les premières éjaculations survenues entre les âges de 10 et 19 ans) chez 49 % des sujets, tandis que chez 51 % il était secondaire. Parmi les 23 sujets qui vivaient en couple, le nombre moyen d'enfants était de 1,5. La fréquence des rapports était en moyenne d'un par semaine. Parmi les 33 sujets qui avaient un ou une partenaire, trois avaient décidé de s'abstenir de tout rapport, tandis que dix n'avaient des rapports qu'une fois tous les deux à six mois. Parmi ceux qui avaient plus de 30 ans et qui n'avaient pas de partenaire, six avaient décidé de limiter autant que possible masturbation et rapports. Cinquante et un pour cent des sujets rapportaient un pic des symptômes deux jours après l'éjaculation, alors que les symptômes étaient maxima le premier jour chez 44 %. Il est à noter que 56 % de ces hommes présentaient une éjaculation prématurée primaire selon la définition très stricte de l'ISSM. Aucun ne présentait de dysfonction érectile. Cinquante-huit pour cent de ces hommes présentaient divers types d'autres allergies. À partir de cette étude, les auteurs ont catégorisé les différents symptômes des patients en sept groupes parmi lesquels les plus fréquents étaient le fait de se sentir fiévreux, comme grippé (78 % des cas), la fatigue extrême (80 %), les difficultés de concentration (87 %) et le fait d'être vite irritable (78 %).

**Discussion :** Cette étude représente bien sûr la première étude observationnelle d'importance sur ce syndrome. Elle

a permis d'en détailler la symptomatologie, d'en montrer que ce syndrome peut être primaire ou secondaire dans la vie, et qu'il peut aussi survenir chez des hommes qui n'ont pas d'autre forme connue d'allergie. Le fait qu'aucun symptôme ne survienne lorsque ces hommes faisaient l'amour sans éjaculer renforce l'hypothèse de l'allergie au sperme comme origine du syndrome, et celle-ci tend aussi à être confirmée par les tests d'injection intradermique de sperme dilué. Les auteurs discutent les types d'hypersensibilité qui peuvent être en jeu dans ce syndrome, probablement une combinaison de types I et IV. La rapidité de survenue des symptômes chez certains sujets évoque la possibilité que le simple contact avec l'épithélium muqueux du tractus urinaire puisse déclencher les symptômes. Toute réaction d'hypersensibilité nécessite une phase de présensibilisation de l'individu. Les auteurs évoquent la possibilité de contact entre certains peptides libérés pendant l'éjaculation et les lymphocytes circulants du fait que la barrière hémato-testiculaire, qui théoriquement interdit tout contact entre le sperme et les lymphocytes, pourrait être en fait perméable chez certains individus comme il a été démontré qu'elle l'était chez certains animaux et particulièrement chez la souris. La discussion aborde aussi la question de l'apparente association éjaculation prématurée avec un temps de latence de l'éjaculation intravaginale de moins d'une minute. La prévalence de ce temps de latence, dans la population générale, n'est que de 2,5 %, et elle était donc 22 fois plus importante dans le SMPE. Ils soulèvent l'hypothèse que l'éjaculation prématurée ait été plus ou moins liée à la faible fréquence d'activité sexuelle, voire à une quasi-abstinence chez certains sujets. Une autre explication serait que chez ces hommes l'éjaculation prématurée est liée à des facteurs immunologiques, ce qui n'a jamais été évoqué jusque-là. La plupart des sujets de cette étude étaient très préoccupés par leur relation avec leur partenaire sexuelle, et exprimaient des sentiments de culpabilité consécutifs à ce syndrome. Dans cette série de 33 couples chez qui le diagnostic fut confirmé par les IDR, il y eut trois divorces pendant la période de suivi, dont deux étaient liés à la stratégie d'abstinence ou d'évitement maximum de l'activité sexuelle. Mais deux sujets initialement célibataires se sont aussi mariés pendant cette période de suivi, avec une femme qui acceptait les conséquences sexuelles de leur syndrome. Les auteurs terminent en soulignant que jusqu'ici,

leurs conclusions ne sont que des hypothèses, et qu'il s'agit maintenant de comparer un groupe de sujets avec SMPE à un groupe témoin ne présentant pas ces symptômes au plan de leur hyperréactivité au sperme. Enfin, bien que le SMPE ne soit pas à proprement parler un trouble de l'éjaculation et qu'il n'ait été jusqu'à présent mentionné dans aucune revue de littérature concernant les perturbations de l'éjaculation masculine, les auteurs recommandent de l'inclure comme l'un des syndromes postéjaculatoires tels que, par exemple, les céphalées orgasmiques bénignes. Un autre article sur le sujet devrait très probablement paraître prochainement, puisque l'article présent était intitulé *Part one*. Difficile d'imaginer jusqu'à présent à quoi il va être consacré, puisque si Marcel Waldinger admet aisément qu'il fait des recherches sur ce syndrome, il a toujours été jusqu'à présent impossible de lui tirer les vers du nez à ce sujet ! Probablement craint-il qu'on ne lui vole cette découverte et qu'on cherche à publier sur ce sujet avant lui !

**Commentaires :** Les principales limitations de cette étude, qui paraît par ailleurs très solide et menée avec une méthodologie rigoureuse typique du premier auteur, sont le fait qu'il s'agit d'une étude encore purement observationnelle, ne comportant pas de comparaison de ce groupe de patients avec un groupe témoin ne présentant pas les mêmes symptômes, particulièrement en ce qui concerne le test d>IDR de sperme dilué. Ce type d'étude comparative ainsi que des études immunologiques plus fouillées seront certainement nécessaires avant de confirmer une éventuelle étiologie d'ordre immunologique. Cette étude a l'intérêt de fournir une explication plausible à un syndrome dont chacun de nous a observé quelques cas, que nous avons volontiers taxés de « psychogènes », encore que j'avais plus, jusque-là, été frappé par l'importance de la fatigue et des troubles psychiques suivants l'éjaculation, que par d'éventuels symptômes de type allergique que je rechercherai désormais. On peut aussi s'étonner du nombre important de cas observés en quelques années seulement, mais il faut se souvenir que le département de Marcel Waldinger est connu mondialement pour ses travaux sur l'éjaculation et ses troubles, particulièrement l'éjaculation prématurée. Ce qui pourrait également rendre partiellement compte du taux très élevé d'éjaculations prématurées observé chez les sujets ayant consulté son service pour SMPE.