

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 2012

Fonction érectile

Confirmation de la nécessité d'un taux minimal de testostérone circulante pour une efficacité maximale des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V dans le traitement de la dysfonction érectile

Hypogonadal men non-responders to the PDE5-inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study)

Buvat J, Montorsi F, Maggi M, et al (2011) *J Sex Med* 8:284–93

Analysé par D. Jawhari

Introduction

On sait que 30 à 35 % des hommes présentant une dysfonction érectile (DE) ne répondent pas de façon satisfaisante aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (IPDE5). Parmi les causes de cet échec, on a souvent évoqué la responsabilité d'un déficit en testostérone (DT). En effet, chez les animaux de laboratoire, l'efficacité des IPDE5 est abolie par la castration, et restaurée par l'administration de testostérone, et il a été démontré que la NO synthase et la PDE5 sont dépendantes de la testostérone (la seconde l'est aussi chez l'homme). Par ailleurs,

plusieurs études observationnelles ont rapporté que chez les hommes avec DE, un taux faible de testostérone semblait associé à une réponse médiocre au sildénafil ou au tadalafil, et que l'administration de testostérone améliorait la réponse au traitement chez certains hommes qui présentaient une DE, un DT et qui ne répondaient pas correctement aux IPDE5.

La nécessité d'un taux minimal de testostérone pour une efficacité optimale des IPDE5 n'a cependant jamais été prouvée dans l'espèce humaine. Seules deux études randomisées avec groupe témoin avaient été consacrées à ce sujet avant l'étude de Buvat et al. La première étude d'Aversa et al. avait bien observé, chez des sujets avec DE d'origine artérielle et qui ne répondaient pas de façon satisfaisante au sildénafil, une amélioration plus marquée de la réponse après application de patchs de testostérone qu'avec des patchs placebo. Mais l'étude ne portait que sur 20 cas, donc seulement dix dans chaque groupe, et la réalité du DT était contestable, puisque les patients avaient en fait un taux de testostérone non pas inférieur à la norme, mais se situant dans le quart inférieur des valeurs normales. De plus, l'étude n'avait duré que quatre semaines. L'autre étude de Shabsigh et al. était plus convaincante, car elle avait porté sur un nombre plus important d'hommes avec DE et DT, le DT étant cette fois plus marqué (testostérone totale inférieure ou égale à 4 ng/ml, ce qui englobe les valeurs basses, mais aussi les valeurs situées dans le quart inférieur des valeurs normales), et avait duré 12 semaines. Un gel de testostérone avait été comparé à un gel placebo qui, après quatre semaines, avait amélioré de façon significativement plus importante que le gel placebo le score du domaine de la fonction érectile (DFE) de l'Index international de la fonction érectile (IIEF), ainsi que le score du domaine de la fonction orgasmique, celui du domaine de la satisfaction sexuelle et le score global de l'IIEF. Cependant, le niveau de signification de la différence statistique était faible ($p < 0,05$), et la différence entre le groupe traité par

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

gel de testostérone et celui recevant le gel placebo s'amenuisait après la quatrième semaine, perdant alors toute signification statistique. Ces résultats ne permettaient de conclure ni à une authentique amélioration de la réponse au sildénafil par sa combinaison avec le gel de testostérone ni à la responsabilité du DT dans la non-réponse initiale. L'étude de Buvat et al. fut entreprise de façon à trancher définitivement en faveur ou en défaveur d'une dépendance de l'efficacité des IPDE5s vis-à-vis de la testostérone dans l'espèce humaine, et de la possibilité d'améliorer la réponse érectile des sujets non répondeurs aux IPDE5 avec taux faible de testostérone par la combinaison d'une administration de testostérone.

Patients et méthodes

L'étude s'est déroulée en deux phases. Dans un premier temps, les auteurs ont soumis des hommes présentant une DE et des taux de testostérone bas ou limites (inférieur ou égal à 4 ng/ml pour la testostérone totale ou inférieur ou égal à 1 ng/ml pour la testostérone biodisponible) à une phase de confirmation de la non-réponse aux IPDE5, au cours de laquelle les sujets recevaient une prise quotidienne de tadalafil (Cialis®), qui était considérée à l'époque comme le schéma thérapeutique permettant d'obtenir l'effet maximum du traitement par IPDE5. Ce projet était né à l'époque où le Pr McMahon avait rapporté les premiers résultats de ses études pilotes, qui montraient qu'une prise quotidienne du tadalafil à la dose de 10 mg par jour, ou même, en cas d'échec, de 20 mg par jour permettait de récupérer plus de 50 % des échecs du tadalafil pris à la demande. Tous les patients inclus dans l'étude ont donc reçu 10 mg par jour de tadalafil, et seuls ceux qui s'avéraient non répondeurs à ce traitement après quatre semaines (score de 2, 3 ou 4 à la question 3 de l'IIEF, et de 2 ou 3 à la question 4, et au moins 50 % d'échecs lors des essais de rapports sexuels) ont été inclus dans la seconde phase.

Au cours de cette seconde phase, les patients ont poursuivi leur traitement quotidien par IPDE5 (10 mg de tadalafil chaque jour) et ont reçu en plus, de façon randomisée et en double insu, soit 50 mg de gel de testostérone (5 g de testostérone par jour), soit la même dose d'un gel placebo. Au cas où le patient n'était pas satisfait de l'amélioration obtenue après quatre ou huit semaines, il lui était possible de doubler la dose du gel. Les résultats du traitement ont été évalués par l'IIEF, et particulièrement par l'augmentation du score du DFE de l'IIEF par rapport au niveau de départ (critère principal d'évaluation), par les différentes questions du questionnaire SEP, et particulièrement la question SEP 3 (vous a-t-il été possible de maintenir votre érection jusqu'à l'éjaculation ?), ainsi que par différents dosages hormonaux.

Résultats

Deux cent soixante-neuf patients non répondeurs à au moins quatre essais de prise d'un IPDE5 (quel qu'il soit) à dose maximale ont été sélectionnés dans cette étude multicentrique et internationale, et soumis à la prise quotidienne de tadalafil, parmi lesquels lors d'une première évaluation après quatre semaines 17 % répondaient au traitement, et 14,6 % avaient récupéré une fonction érectile considérée normale selon un score du DFE supérieur ou égal à 26. Les 173 patients non répondeurs à la prise de 10 mg de tadalafil par jour furent randomisés et reçurent un gel soit placebo, soit contenant de la testostérone. Du fait que le critère hormonal d'inclusion dans l'étude était soit un taux de testostérone totale inférieur ou égal à 4 ng/ml, soit un taux de testostérone biodisponible inférieur ou égal à 1 ng/ml, ce qui, tenant compte des limites de la normale dans le laboratoire central considéré, conduisait à inclure non seulement les sujets qui présentaient des valeurs basses, mais aussi, les sujets qui présentaient des valeurs normales basses, situées dans le quartile inférieur des valeurs normales, tant pour la testostérone totale que pour la biodisponible, les valeurs moyennes de l'ensemble de la population n'étaient que modérément abaissées en base, puisque de 3,37 ng/ml pour la testostérone totale et de 0,73 ng/ml pour la biodisponible. Ces valeurs ont significativement augmenté sous gel de testostérone : maximum à 6,67 ng/ml pour la totale et 1,67 ng/ml pour la biodisponible après huit semaines d'administration de gel.

Lorsque les résultats ont été analysés pour l'ensemble de la population étudiée ($n = 173$), il fut constaté que, de façon inattendue, tant le score du DFE que le taux de succès des rapports augmentèrent de façon significative non seulement sous testostérone, mais également sous placebo. Après huit semaines de gel, moment de l'étude où les taux de testostérone étaient à leur maximum, l'augmentation du score du DFE était de 4,9 points sous placebo et de 5,15 sous testostérone. Les proportions des sujets améliorés étaient de 37 % sous placebo et 42 % sous testostérone, et celles des sujets ayant normalisé leur score du DFE (supérieur ou égal à 26) étaient de 24 % sous placebo et 30 % sous testostérone. L'amélioration des critères d'efficacité fut progressive tout au long de l'étude. Bien que les critères d'efficacité se soient améliorés de façon légèrement plus importante dans le groupe testostérone que dans le groupe placebo, la différence n'était statistiquement significative à aucun moment. Dans ces conditions, l'effet thérapeutique ne pouvait être dû au seul gel de testostérone et résultait a priori principalement d'un effet bénéfique progressif du tadalafil, mettant plus de temps à atteindre son maximum qu'il n'avait été imaginé par les auteurs lorsqu'ils avaient élaboré le protocole de l'étude. Cet effet semblait en effet s'accroître progressivement tout au long des vingt-quatre semaines de l'étude, si l'on inclut la période de confirmation de la non-réponse aux IPDE5 où les sujets n'avaient reçu que du tadalafil.

L'association de la testostérone au tadalafil augmentait cependant probablement l'efficacité de l'IPDE5, puisque le niveau des différents critères d'efficacité était un peu plus élevé dans le groupe testostérone que dans le groupe placebo. Des analyses post hoc ont donc été entreprises afin de rechercher s'il existait un niveau seuil de testostérone circulante au-dessous duquel le bénéfice apporté par la combinaison du gel de testostérone était plus important et atteignait le niveau de la signification statistique. Pour ce faire, la population d'ensemble a été divisée en sous-populations en fonction du taux basal de testostérone des patients, mesuré lors de l'inclusion dans l'étude. Ont particulièrement été étudiées les sous-populations des 126 patients qui avaient un taux de testostérone total inférieur ou égal à 4 ng/ml (16 nmol/l, ce qui était le seuil d'inclusion dans l'étude de Shabsigh et al. [2]) : celle des 98 patients qui avaient un taux inférieur ou égal à 3,46 (12 nmol/l, qui est la limite au-dessus de laquelle nombre de sociétés savantes, dont le Standard Committee de l'ISSM, excluent l'existence d'un DT), celle des 73 patients qui avaient un taux de testostérone inférieur ou égal à 3 ng/ml (10,4 nmol/l, seuil au niveau duquel l'Endocrine Society américaine fixe la limite supérieure du DT) et celle des 40 patients qui avaient un taux basal de 2,31 ng/ml (8 nmol/l, qui est le niveau au-dessous duquel nombre de sociétés savantes, dont le Standard Committee de l'ISSM, estiment qu'il existe indubitablement un DT). Chez les sujets du groupe testostérone, l'amélioration des critères d'efficacité s'avéra significativement plus importante que l'amélioration correspondante dans le groupe placebo chez les sujets dont le taux basal de testostérone était inférieur à 3 ng/ml, la signification statistique se confirmant dans la sous-population inférieure à 2,31 ng/ml. De façon remarquable, il apparut alors que si dans la population d'ensemble (173 patients) la DE s'améliorait de façon significative sous l'effet du seul tadalafil (groupe placebo), l'ampleur de cette amélioration diminuait de façon inversement corrélée au taux basal de testostérone des patients. Ainsi, l'augmentation du score du DFE de l'IIEF, qui était de 4,44 points dans l'ensemble de la population, soit un niveau compatible avec une amélioration clinique significative, puisqu'on situe à un gain de quatre points le seuil d'une telle amélioration clinique significative, était encore de 4,1 dans la sous-population avec testostérone basale inférieure ou égale à 3,46 ng/ml, mais diminuait à 2,33 dans la sous-population inférieure ou égale à 3 ng/ml, et à seulement 1,13 dans la sous-population inférieure ou égale à 2,31 ng/ml. Cela suggérait donc qu'il fallait un taux de testostérone circulante d'au moins 3 ng/ml pour une efficacité optimale du tadalafil pris quotidiennement à la dose de 10 mg/j.

Les analyses portant sur l'amélioration du taux de succès des rapports en termes d'érection maintenue jusqu'à l'éjaculation (SEP 3) ont donné les résultats comparables.

Les différences entre groupes testostérone et placebo n'étaient pas statistiquement significatives dans les sous-populations incluant des patients avec taux basal de testostérone supérieur à 3 ng/ml, mais devenaient significatives en dessous de cette valeur. L'augmentation de la proportion des rapports réussis par rapport à la proportion rapportée lors de l'inclusion dans l'étude, qui était de 30 à 38 % dans le groupe testostérone, diminua de façon inversement proportionnelle au taux de testostérone basal dans le groupe placebo. De l'ordre de 30 % dans la population d'ensemble, elle n'était que de 13 % dans la sous-population inférieure ou égale à 3 ng/ml et de 9 % dans la population inférieure ou égale à 2,31 ng/ml.

De la même façon, les améliorations significatives des autres critères d'efficacité, et particulièrement du score d'ensemble de l'IIEF, et des scores des domaines de la fonction orgasmique et de la satisfaction de la qualité de l'érection ne furent observées que dans la sous-population avec taux basal de testostérone inférieur à 3 ng/ml.

Conclusion

Les principales conclusions de cette étude très intéressante mais complexe sont les suivantes :

- à soi seule, la prise de 10 mg/j de tadalafil a récupéré environ 40 % des échecs de la prise à la demande des différents IPDE5 commercialisés en France chez des hommes avec taux de testostérone bas ou dans la zone basse de la normale. Sous ce traitement, environ 25 % des hommes qui semblaient résistants au traitement par IPDE5 ont retrouvé une fonction érectile normale, selon un score du DFE supérieur à 25. Il est à noter qu'une telle prescription serait hors AMM dans la plupart des pays, puisque la prise quotidienne n'est officiellement autorisée que pour la dose de 5 mg/j. Ces résultats confirment les études anciennes de McMahon ;
- l'efficacité d'un tel traitement par tadalafil à 10 mg/j ne s'établit cependant que de façon progressive. Après quatre semaines, seuls 17 % des patients étaient nettement améliorés. La proportion des sujets améliorés a continué d'augmenter jusqu'au moins 12, sinon 16 semaines d'administration ;
- l'efficacité du tadalafil 10 mg en prise quotidienne, et on peut le supposer l'efficacité de tout IPDE5 pris à la demande, est cependant nettement moindre chez les hommes qui ont un taux basal de testostérone inférieur à 3 ng/ml et devient très faible au-dessous de 2,3 ng/ml. Dans ces sous-populations, la combinaison au tadalafil d'un traitement par la testostérone augmente significativement la réponse érectile. On peut supposer qu'il en serait de même en cas de traitement par IPDE5 pris à la demande ;

- cette étude comporte cependant des limites qui méritent d'être soulignées : le fait qu'il ait fallu recourir à des analyses post hoc pour confirmer l'intérêt de l'association d'un traitement par la testostérone à l'IPDE5, le caractère modéré des coefficients de signification statistique (qui peut aussi s'expliquer par la faiblesse numérique des sous-populations avec testostérone inférieure à 3 et inférieure à 2,3 ng/ml) et le caractère très dispersé des significativités statistiques observées au niveau des différents paramètres d'efficacité analysés dans cette étude ne permettent pas d'affirmer de façon absolument définitive la dépendance de l'efficacité des IPDE5 vis-à-vis d'un taux minimal de testostérone dans l'espèce humaine, et donc celle de l'intérêt d'une combinaison d'un traitement par la testostérone en cas de non-réponse aux IPDE5 chez un sujet avec taux de testostérone inférieur à 3 ng/ml. La probabilité d'une telle dépendance est toutefois renforcée par les résultats de cette étude qui apporte des preuves scientifiques plus fortes que ne l'avaient fait les deux autres études randomisées citées dans l'introduction.

En pratique

Bien que cette étude ne permette pas de le confirmer de façon absolue, l'hypothèse d'une dépendance de l'efficacité des IPDE5 vis-à-vis d'un taux seuil de testostérone circulante apparaît très probable également dans l'espèce humaine. Ce seuil n'était pas connu jusqu'à présent et semble se situer à 3 ng/ml en ce qui concerne la testostérone totale. Cela confirme l'intérêt du dosage de testostérone chez les sujets avec DE, et ce d'autant plus que la réponse aux IPDE5 est suboptimale. Dans ce dernier cas, cette étude justifie un essai d'association d'un traitement par la testostérone à l'IPDE5.

Analysé par le Dr Dany Jawhari, Dijon, France

Où en est-on des connaissances en matière de prédisposition génétique à la dysfonction érectile ?

Genetics of erectile dysfunction: review of the interface between sex and molecular biomarkers

Andersen NL, Guindalini C, Tufik S (2011) *J Sex Med* 8:3030–9

Analysé par J. Buvat

La médecine est entrée depuis peu dans l'ère de la génétique. Il a été prédit que dans quelques années, l'étude du génome

permettra de prévoir la survenue de la plupart des maladies et de choisir les médicaments les plus efficaces pour un individu donné, dans le cadre plus général de la pharmacogénomique. Sans aller jusque-là, des progrès considérables ont été accomplis en quelques années, qui ont aussi ramené les choses à leur juste niveau : le phénotype n'est pas le reflet des seuls facteurs génétiques. Des facteurs psychologiques et environnementaux viennent interagir avec les facteurs génétiques pour moduler leur expression. Le concept actuel est que la composante génétique de chacun des éléments du phénotype résulte de l'association de nombreuses influences dont l'impact individuel est faible, mais dont les interactions vont finalement constituer, ou contribuer à constituer, la trame de la susceptibilité à la maladie.

En ce qui concerne la prédisposition à la dysfonction érectile (DE), ces multiples influences génétiques pourraient particulièrement varier en fonction du polymorphisme de certains gènes impliqués dans le contrôle de la fonction érectile, et qui moduleraient donc l'efficacité des principaux mécanismes biologiques qui la conditionnent en fonction de l'efficacité propre de chaque variant. Plusieurs études consacrées à l'impact sur la fonction érectile de variants de gènes polymorphiques contrôlant certaines activités enzymatiques essentielles au bon fonctionnement des corps caverneux ont déjà été rapportées dans le *Bulletin de la SFMS* (numéros 14 de mai 2010 et 19 de janvier 2011). Je me limiterai ici à rapporter les conclusions de cet article passionnant mais particulièrement touffu.

Cette revue générale, élaborée par le département de psychobiologie de l'université de São Paulo au Brésil, décrit les principaux mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la DE. Les principales conclusions sont qu'à ce stade, il existe quelques arguments solides en faveur d'un rôle des polymorphismes des gènes contrôlant, d'une part, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et, d'autre part, la *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dans la prédisposition à la DE ainsi que dans la sensibilité de la DE au traitement par le sildénafil. Bien qu'un nombre relativement élevé d'études ait été publié à ce jour (au moins sept en ce qui concerne les polymorphismes du gène de l'ACE et 12 en ce qui concerne le gène de la eNOS), on manque de méta-analyses regroupant la majorité de ces études, à l'exception de celle de Wang et al., publiée en 2010 (dont j'ai analysé les résultats dans le numéro 19 du *Bulletin de la SFMS* de janvier 2011, [www.sfms.fr]). Cette méta-analyse avait évalué neuf études et fourni des preuves en faveur du fait que le variant G894T de la eNOS est associé à un risque augmenté de DE.

Outre ces données, deux études individuelles ont fourni des preuves en faveur d'associations entre un variant du gène *MTHFR*, qui code pour un enzyme clé du métabolisme de l'acide folique, et un risque de DE vasculaire à début précoce, présentant un taux de réponse particulièrement

élevé au sildénafil. Cependant, ces deux études doivent encore être répliquées dans des populations plus larges et ethniquement diverses, devant être menées par d'autres équipes. Par ailleurs, les études qui ont évalué l'impact des polymorphismes d'autres gènes candidats, tels que les gènes du récepteur à la progestérone et du récepteur aux androgènes (polymorphisme du nombre de répétitions de la séquence CAG), ainsi que le gène *GN3B*, qui code pour la sous-unité B3 de la protéine G, n'ont pas fourni d'argument en faveur d'une influence significative sur le risque de DE. Quant aux polymorphismes du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4, certains allèles ont été associés avec des niveaux différents de désir et d'activité sexuelle, mais pas avec des perturbations de la fonction érectile.

Bien que la détermination de la base génétique des dysfonctions sexuelles n'en soit encore qu'à ses débuts, les résultats des études précédentes sont extrêmement importants, et permettront de cibler des études génétiques ultérieures, ainsi que des études pharmacogénétiques. Cela conduira probablement à de nouvelles découvertes permettant d'améliorer la prévision, le diagnostic et, au final, la qualité de vie des hommes souffrant de DE.

Au total, il existe dès à présent des preuves en faveur d'un rôle de quelques polymorphismes génétiques dans la prédisposition des individus à la DE, et dans la qualité de leur réponse à des traitements tels que le sildénafil. Mais bien qu'un nombre relativement élevé d'études aient été faites en ce domaine, les résultats positifs doivent encore être confirmés dans d'autres populations, plus diverses au plan ethnique, et sur des échantillons de taille plus importante. De plus, ils doivent être validés par des méta-analyses avant d'être incorporés dans l'approche clinique. L'amélioration des connaissances en matière de facteurs génétiques participant à la physiopathologie de la DE dépend de la poursuite de recherches fondées sur un protocole solide, une puissance statistique suffisante et des critères d'analyse adéquats, incluant tout particulièrement des corrections en fonction de la stratification de la population. Ce facteur, souvent négligé, explique une bonne part des échecs des tentatives de réplification des résultats, dans la mesure où les différences de la répartition des différents allèles entre cas souffrant de DE et témoins peuvent être la conséquence non pas de la responsabilité d'un allèle particulier dans la DE, mais de différences dans les lignées ancestrales des deux groupes (cas et témoins) étudiés. Ce n'est qu'à ces conditions qu'on pourra espérer offrir aux patients des diagnostics plus précis et précoces, et élaborer des traitements plus efficaces et individualisés.

Les auteurs mentionnent également l'intérêt que prendront probablement, dans un proche avenir, les études d'association pangénomiques (Genome-Wide Association

Studies ou GWAS). Ce type d'approche a l'avantage d'inspecter en une fois l'ensemble du génome et d'identifier des centaines de variants associés à diverses maladies de façon moins biaisée que lorsqu'on s'adresse aux polymorphismes d'un seul gène. Cette méthode se prêtera particulièrement à l'étude des interactions entre variants de différents gènes, qui jouent probablement un rôle important dans la prédisposition génétique. Elle est aujourd'hui utilisée dans d'autres domaines de la médecine, mais n'a pas encore été introduite en médecine sexuelle.

Analysé par le Dr Jacques Buvat, Lille, France

La mesure de l'épaisseur intima-média des artères carotidienne et caverneuse est-elle utile dans le bilan d'une dysfonction érectile ?

Is there a concordance between carotid and penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction?

Gokkaya CS, Aktas BK, Toprak U, et al (2012) *Int J Impot Res* 24:44–8

Analysé par C. Bonnin et P. Bouilly

Introduction

Le lien étiologique entre la dysfonction érectile (DE) et les maladies cardiovasculaires est la dysfonction endothéliale, considérée comme l'équivalent d'une altération fonctionnelle précoce qui précède le changement structurel de la paroi vasculaire (plaque, sténose).

L'augmentation de l'épaisseur intima-média (EIM) pourrait également être un critère de l'entrée dans la maladie vasculaire systémique. L'épaisseur intima-média carotidienne (EIMc) est en effet étroitement liée aux facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) et est corrélée à la survenue d'événements cardiovasculaires (IDM et AVC). L'EIM a également fait l'objet d'études au niveau des artères fémorales et poplitées et au niveau des artères caverneuses. Caretta et al. [1] avaient montré que la mesure de l'épaisseur intima-média caverneuse (EIMcv) pouvait être utile dans la reconnaissance de la nature vasculaire d'une DE à une phase très précoce de la maladie, avant l'altération hémodynamique traduite par la chute du pic systolique de vitesse (PSV), et ils proposaient de la mesurer notamment chez les patients porteurs d'au moins deux FRCV [1].

L'objectif de l'étude de cette étude était d'établir une possible corrélation entre l'EIMc et l'EIMcv et d'apprécier l'intérêt diagnostique de l'EIM dans la DE.

Méthodologie

Entre janvier et août 2010, 50 patients âgés de 30 à 77 ans ayant une DE ont été inclus. Étaient exclus les patients avec antécédent de traumatisme pelvipérinéal, courbure de la verge ou affection psychiatrique. Chaque patient bénéficiait d'un écho-doppler carotidien et d'un pharmaco-écho-doppler pénien (PEDP) [papavérine : 60 mg], avec enregistrement des PSV et vitesses télédiastoliques (EDV), et mesure des EIM au niveau carotidien et caverneux.

La mesure d'EIMc s'effectuait dans le dernier centimètre des carotides communes (moyenne de trois mesures sur chaque côté) et était réalisée par le même radiologue, à l'aide d'un logiciel semi-automatique, sur un échographe General Electric Logiq 9 équipé d'une sonde linéaire 12 MHz. La mesure de l'EIMcv était réalisée selon le protocole défini dans l'étude de Caretta et al. [1] (utilisation du zoom, logiciel semi-automatique validé, moyenne de trois mesures). L'EIMc était considérée comme augmentée si supérieure ou égale à 0,9 mm. Les critères hémodynamiques de la nature vasculaire d'une DE étaient classiques (PSV post-injection = PSVpi inférieure ou égale à 30 cm/s et EDV postinjection = EDVpi supérieure ou égale à 5 cm/s).

Résultats

Vingt-neuf patients sur 50 avaient une DE d'origine vasculaire (58 %). Trente-deux patients sur 50 avaient une EIMc supérieure ou égale à 0,9 mm (64 %).

Il n'existait pas de différence significative d'EIMc entre les patients avec DE vasculaire et non vasculaire ($p = 0,601$), mais les EIMcv étaient significativement différentes dans ces deux groupes ($p = 0,012$). Dans les groupes EIM carotidienne inférieure à 0,9 ou supérieure ou égale à 0,9 mm, il n'y avait pas de différence de PSV et EDV au niveau caverneux, mais les valeurs étaient significativement différentes au niveau carotidien, de même que les EIM caverneuses ($p = 0,014$).

Enfin, 75 % des patients avec DE vasculaire contre 47 % avec DE non vasculaire avaient plus de deux FRCV ($p = 0,04$), de même que 77 % des patients avec EIMc supérieure ou égale à 0,9 mm contre 56 % avec EIMc inférieure à 0,9 mm ($p = 0,128$).

Discussion

Bocchio avait précédemment montré un lien entre facteurs de risque vasculaire, augmentation de l'EIM carotidienne et sévérité de la dysfonction érectile. Chez les patients avec DE d'origine vasculaire, Ucar et al. [2] avaient retrouvé une EIMc significativement plus élevée que celle des patients avec DE non vasculaire.

Dans la présente étude, Gokkaya et al. ne montrent pas de différence d'EIMc entre les patients avec DE artérielle

et non artérielle. Se référant à Montorsi, les auteurs attribuent ce résultat à la différence de calibre entre artères carotide et caverneuse, expliquant que l'épaississement des couches intimale et médiale n'est pas identique s'agissant de vaisseaux de calibre différent. Ainsi, cet épaississement apparaît plus rapidement significatif dans les vaisseaux plus petits. Une EIM carotidienne augmentée traduirait donc ainsi à la fois une athéroscléreuse carotidienne précoce et une DE ancienne. Les auteurs suggèrent également qu'un élément d'explication est la localisation des lésions pariétales, la structure pariétale d'une carotide n'étant sans doute pas complètement identique à celle d'une artère caverneuse (compte tenu de son calibre et de sa situation plus distale).

Les auteurs concluent que ces données ne militent pas pour l'utilisation de l'EIMc comme outil diagnostique du bilan artériel d'une DE.

L'étude montre par ailleurs que, chez les patients avec EIMc supérieure ou égale à 0,9 mm, l'EIMcv est significativement plus élevée que chez les patients avec EIMc inférieure à 0,9 mm, alors que les PSVpi et EDVpi ne sont pas significativement différents dans ces deux groupes. Ce résultat est expliqué par le fait que l'athérosclérose entraîne d'abord un épaississement des couches intimale et médiale puis une altération de l'élasticité des artères caverneuses, traduite par le PSV. L'augmentation de l'EIMcv peut donc être considérée comme une altération précoce des artères caverneuses, non encore détectée par le PSV, ce qu'avaient déjà conclu Caretta et al. [1]. Pour les auteurs, si l'EIMc n'est pas utile comme outil diagnostique du bilan artériel d'une DE, une EIMc supérieure ou égale à 0,9 mm indique en revanche un risque plus élevé de DE.

Pour différencier les patients avec DE d'origine artérielle des patients avec DE non artérielle, il aurait été utile de fixer un seuil limite d'EIMcv, ce qui n'a pas été fait dans l'étude en raison d'un petit effectif. Caretta et al. avaient établi qu'une EIMcv supérieure ou égale à 0,3 mm pouvait reconnaître la nature vasculaire d'une DE dans une phase très précoce de la maladie, avant l'altération hémodynamique traduite par la chute du PSV.

Conclusion

Les auteurs soulignent l'intérêt de l'EIMcv en complément des paramètres hémodynamiques classiques dans le bilan d'une DE et la nécessité de larges études pour confirmer cet intérêt.

Commentaires personnels

En introduction de la discussion, Gokkaya et al. postulent que l'EIM carotidienne est une méthode d'évaluation de la diffusion de l'athérosclérose. Or, il faut d'emblée préciser que l'EIM est une caractéristique du vieillissement de

la paroi artérielle qui n'est pas synonyme d'athérosclérose infraclinique (particulièrement en l'absence de plaques) mais qui lui est reliée par les mécanismes cellulaires et altérations biochimiques sous-jacents à l'épaississement de l'intima et de la média et qui sont communs à la progression et au développement de l'athérosclérose (âge, dysfonction endothéliale, molécules pro-inflammatoires...). C'est une atteinte artérielle infraclinique, le substrat physiopathologique expliquant pourquoi l'EIM carotidienne est un facteur de risque et un marqueur de risque cardiovasculaire.

Rappelons également que la mesure de l'EIM carotidienne nécessite un échographe de dernière génération associé à un logiciel spécifique, et doit s'effectuer dans des conditions très précises d'exploration (Consensus du groupe de travail de l'American Society of Echocardiography sur l'EIMc approuvé par la Society for Vascular Medicine) [3]. Concernant la plaque carotidienne, le consensus de Mannheim (2007) la définit comme une structure focale empiétant sur la lumière artérielle d'au moins 0,5 mm ou de 50 % par rapport à l'EIM adjacente ou ayant une épaisseur supérieure ou égale à 1,5 mm.

Concernant les artères cavernueuses, plus délicates à explorer en raison de leur calibre (environ 2 mm) et de leur caractère souvent sinueux, il n'existe pas de consensus sur les conditions d'exploration (notamment : utilisation d'un logiciel validé, de la fonction zoom qui augmente plus la taille des pixels que la résolution, nombre d'angles d'exploration, etc.). La variabilité interobservateur n'est pas connue.

Plusieurs références bibliographiques citées dans l'étude appellent également des remarques :

- dans l'étude d'Ucar et al. [2], les groupes n'étaient pas comparables en termes d'âge (respectivement 60 versus 50 ans, $p = 0,004$), alors que l'EIM augmente régulièrement avec l'âge ;
- concernant l'étude de Caretta et al. [1], Gokkaya et al. avancent que l'EIM fémorale est supérieure à l'EIM carotidienne pour identifier les patients ayant une maladie vasculaire périphérique (définie par une augmentation de l'EIM et/ou présence de plaques athéroscléreuses, au niveau carotidien et/ou fémoral). Caretta et al. avaient en réalité montré qu'une EIM cavernueuse supérieure ou égale à 0,3 mm identifiait avec une plus grande spécificité une EIM augmentée ou des plaques athéroscléreuses au niveau fémoral qu'au niveau carotidien ;
- dans l'étude de Foresta et al. [4], si l'EIM fémorale était significativement plus élevée que l'EIMc chez les patients avec DE et sans plaque athéroscléreuse carotidienne ou fémorale, il faut là encore souligner que dans le groupe DE, les diabétiques étaient surreprésentés par rapport au groupe témoin (18,8 vs 5,7 %, $p < 0,05$), alors que, comme le précisent Foresta et al., certaines études

montrent bien que l'athérosclérose fémorale est plus fréquente dans cette population.

Gokkaya et al. sous-entendent ensuite le lien entre altération de l'élasticité des artères cavernueuses et baisse du PSV cavernueux. Or, les valeurs de PSV diagnostiquant l'origine artérielle d'une DE ont été à l'origine validées par rapport aux lésions athéroscléreuses situées en amont des artères cavernueuses, sur les artères hypogastriques et pudendales internes. Dans l'étude de Caretta et al. citée précédemment, il était suggéré que l'augmentation de l'EIMcv pouvait être considérée comme une altération précoce des artères cavernueuses non détectée par le PSV et comme un marqueur de dysfonction endothéliale. En dehors de l'étude de Caretta et al., il n'existe pas à notre connaissance de travaux spécifiques corrélant les critères hémodynamiques du PEDP (PSV) avec la dysfonction endothéliale pénienne. Pourtant, certaines études montrent que ces critères sont peut-être sensibles à la modification de la fonction endothéliale pénienne. Ainsi, le PSV était significativement augmenté après six mois de traitement par testostérone transdermique (5 mg/j) dans une série de 15 patients hypogonadiques [5]. Le PSV était également amélioré par la prise quotidienne de 20 mg/j pendant trois mois de tadalafil dans une série de 60 patients ayant une DE sans FRCV majeur, sans plaque athéroscléreuse carotidienne, mais avec une augmentation de l'EIM. L'augmentation du PSV était reliée par les auteurs à l'amélioration de la fonction endothéliale [6]. Le PSV était significativement augmenté après un traitement de 20 mg de tadalafil administré tous les deux jours pendant quatre semaines dans une série de 20 patients d'âge moyen de 54 ans [7].

Enfin, dans l'étude de Gokkaya et al. et dans celle de Caretta et al., la mesure de l'EIMcv est réalisée après injection intracaverneuse, dont on ne sait pas comment elle peut modifier l'EIMcv « basale », d'autant que les produits injectés peuvent être différents à la fois en termes de nature et de dose.

Références

1. Caretta N, Palego P, Schipilliti M, et al (2009) Cavernous artery intima-media thickness: a new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *J Sex Med* 6:1117–26
2. Ucar G, Secil M, Demir O, et al (2007) The combined use of brachial artery flow-mediated dilatation and carotid artery intima-media thickness measurements may be a method to determine vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 19:577–83
3. Stein JH, Korcarz CE, Hurst R, et al (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 21:93–111
4. Foresta C, Palego P, Schipilliti M, et al (2008) Asymmetric development of peripheral atherosclerosis in patients with

erectile dysfunction: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis* 197:889–95

5. Foresta C, Caretta N, Rossato M, et al (2004) Role of androgens in erectile function. *J Urol* 171:2358–62
6. Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al (2005) Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 48:326–31
7. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, et al (2007) Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 19:200–7

C. Bonnin : *Médecin vasculaire, Nice, 06*
P. Bouilly : *Médecin vasculaire, sexologue, Cergy-Pontoise, 95*

Déficit en testostérone

À partir de quand escompter les premiers bénéfices puis l'effet maximum d'un traitement de substitution par la testostérone ?

Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved

Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al (2011) *Eur J Endocrinol* 165:675–85

Analysé par J.-J. Legros

Cette étude mérite d'être lue, même si l'« endocrinologue » que je suis peut juger particulièrement hardie la tentative de déterminer la « cinétique » des réponses cliniques dans des domaines aussi divers que la sexualité, la force musculaire, la sensibilité à l'insuline, le métabolisme osseux, etc. !

Le sérieux et le niveau des publications antérieures des auteurs sont cependant garants de ces « observations » fondées sur la littérature scientifiquement sérieuse et qui ne constituent pas une « méta-analyse » au sens strict.

En effet, l'origine et l'importance de la déficience androgénique (primaire ou secondaire), l'âge des patients, le type de préparations hormonales utilisées, voire la sensibilité du récepteur aux androgènes des patients testés, sont autant de facteurs de confusion rendant difficile l'interprétation des résultats !

C'est donc l'interprétation réalisée avec brio par les auteurs, mêlant subtilement « objectivité » scientifique et « subjectivité » clinique, qui constitue l'intérêt réel de la lecture de ce travail important !

On en retiendra que certaines actions sont « rapides », indépendantes de mécanismes génomiques, et donc liées à une action sur un récepteur « membranaire » : les actions positives sur l'intérêt sexuel (« libido »), sur les problèmes dépressifs et sur les marqueurs inflammatoires sont de ce type (apparaissant après trois à six semaines), tandis que les effets prostatiques et métaboliques (diminution de la masse grasse, augmentation de la masse musculaire, accroissement de la masse osseuse, etc.) apparaissent après au moins deux mois, et peuvent continuer à s'améliorer progressivement ensuite, ce qui n'est pas le cas des effets « rapides » cités plus haut.

À lire donc pour le sérieux des auteurs, la pertinence des questions posées et finalement la revue sérieuse des différents effets de l'androgénothérapie chez les patients déficients.

Analysé par le Pr Jean-Jacques Legros, Liège, Belgique

Conflit d'intérêt : Le Dr Buvat est conseiller pour le laboratoire Lilly et chercheur pour les laboratoires Bayer et Lilly