

## MISE AU POINT/UPDATE

# Les défis de la revalidation d'une dysfonction érectile depuis l'arrivée des traitements actifs par voie orale

R. Andrianne<sup>1</sup>, C. Debois<sup>2</sup>, C. Mormont<sup>3</sup>, Ph. Kempeneers<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Chef de Clinique, Service d'urologie ; <sup>2</sup> Psychologue, Infirmière ; <sup>3</sup> Professeur, Institut de Psychologie ; <sup>4</sup> Psychologue, Consultant à la Faculté de Psychologie Centre d'Exploration et de Traitement de l'Insuffisance Sexuelle Masculine (CETISM), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

**RÉSUMÉ :** La dysfonction érectile (DE) a une prévalence principalement liée à l'âge, aux facteurs de risque vasculaires, à l'état psychique et neurologique et aux traumatismes du périnée.

La détresse de certains hommes atteints de DE conduit à une altération de la qualité de vie. La relation de couple se dégrade progressivement et son équilibre sexuel est déstabilisé.

En 2003, rendre une érection normale à un homme en DE est souvent chose relativement aisée grâce aux médica-

tions actives par voie orale, mais le succès de la revalidation d'une dysfonction érectile chez un homme est un processus compliqué qui ne se limite pas seulement à une réponse mécanique au traitement.

La continuation de ces thérapeutiques est largement moindre que pourrait le faire penser l'efficacité de celles-ci car d'autres facteurs d'adhésion à la thérapeutique entrent en ligne de compte.

La prescription simple de la médication ne suffit pas, le clinicien doit tenir compte de facteurs non médicaux, de fac-

teurs liés à la partenaire et dépendants du couple pour optimiser son approche thérapeutique.

Grâce au bon usage des médicaments disponibles à ce jour, l'efficacité du traitement approche la restauration d'une vie sexuelle spontanée, très naturelle, ne demandant pas de préparatif important.

**Mots clés :** Dysfonction érectile – Satisfaction patient – Relation sexuelle

## Challenges in erectile dysfunction care with recently developed oral treatments

**ABSTRACT:** Erectile dysfunction (ED) prevalence is mainly related to age, vascular risk factors, psychological and neurological status and perinea traumatism. In some patients, ED can have a strong psychological impact, leading to decreased quality of life. Relationship with the partner is progressively impaired and sexual life is unbalanced.

In 2003, it is relatively easy to restore normal erections thanks to active oral drugs. However, full success is a compli-

cated process, which is not limited to mechanical response to the treatment. Treatment discontinuation rates are much higher than expected, given the efficacy of these drugs, because other factors such as partner relationship and couple well being are implicated.

With appropriate use of newly available drugs, efficacy of the treatment allows restoration of a spontaneous satisfying sexual life.

**Keywords:** Erectile dysfunction – Patient satisfaction – Relationship

### Physiopathologie du trouble érectile (DE)

La dysfonction érectile est liée principalement à l'âge, aux facteurs de risque vasculaires, à l'état psychique et neurologique et aux traumatismes du périnée.

Parmi les causes organiques, certaines sont clairement démontrées par des examens complémentaires bien codifiés. Elles ne sont pas les plus fréquentes. Les causes les plus fréquentes souvent évoquées concernant l'étiopathogénie de l'apparition d'un trouble érectile organique sont intrapénienues : pharmacologiques et tissulaires (Lerner *et al.*, 1993 ; Taub *et al.*, 1993, 1998 ; Moreland, 2000 ; Nehra *et al.*, 1996 ; Wespes, 2000).

La première considère qu'il existe au sein des corps caverneux un mauvais équilibre entre les agents contractant la fibre musculaire lisse intrapénienne (norépinéphrine, endothéline, et prostanoïdes) et les substances relaxant ces fibres (polypeptide intestinal vasoactif et le NO).

L'hypothèse tissulaire considère que le trouble est une altération de la structure parenchymateuse du corps caverneux conduisant à la disparition des muscles lisses et son remplacement par un tissu conjonctif fibrotique. L'âge et l'hypoxie locale sont incriminés.

D'autres conditions (maladies, médicaments ou traumatismes) s'ajoutent éventuellement au vice de fonctionnement intra-

caverneux. Elles affectent la possibilité d'initier ou de maintenir les érections, empêchent le remplissage des espaces caverneux, perturbent la mise en route des phénomènes de veino-occlusion ou encore altèrent ces deux processus (Rosen, 1998).

Les facteurs de risque vasculaire ont souvent en commun une dysfonction endothéliale : les enzymes permettant la genèse du NO qui joue un rôle important dans la relaxation de la fibre musculaire lisse intrapénienne ont été localisés dans l'endothélium. Toute lésion de ce tissu altère donc la fonction érectile et modifie l'activité de l'endothéline comme on le rencontre dans la maladie athéroscléreuse et le diabète (Cooke 1997, Kinlay *et al.*, 2000).

## Impact de la DE sur l'individu et la relation de couple

Dans un couple, la panne sexuelle occasionnelle conduit à une minimisation par les deux partenaires de l'événement. Il est fréquemment attribué au stress, à la fatigue, à l'abus d'alcool ou d'autres substances.

Par contre, une DE chroniquement installée conduit, chez l'homme, à de l'humiliation, de la gêne, de l'irritation voire à de la dépression. La diminution de l'estime de soi-même et l'angoisse de performance s'installe et un cercle vicieux se met en route qui conduit à la frustration et à une diminution du désir. L'homme se couche plus tôt ou plus tard que sa partenaire, ne prend plus d'initiative sexuelle et finit par éluder le contact non sexuel. L'homme vit péniblement car il pense que l'échange sexuel sans pénétration est un échec. Il s'isole des relations sociales et sa qualité de vie diminue fortement (Kempners *et al.*, 1994). D'un point de vue médical, il perd la compliance vis-à-vis des traitements médicaux potentiellement péjoratifs sur la fonction sexuelle.

La réponse initiale de la partenaire est plus soutenante que critique. Elle peut ensuite s'interroger sur l'amour que lui porte encore son partenaire, peut devenir suspicieuse (« il connaît quelqu'un d'autre ») et frustrée (« je ne l'attire plus »). Elle évite d'initier la relation sexuelle car elle a peur d'être rejetée ou embarrassée (« il ne m'approche plus, il ne m'aime plus »). Elle peut se culpabiliser (« je suis la cause de ce problème ») (Leiblum, 2002).

## Approche clinique d'un trouble érectile

Pour le médecin, prendre en charge une dysfonction érectile implique une écoute particulière et orientée d'un aspect négligé de la médecine. Différentes raisons expliquent cette négligence dont la gêne occasionnée par ce sujet chez les médecins, l'absence de normes vraiment disponibles, l'impression que ce domaine orphelin de la qualité de vie n'appartient pas à la médecine ou par une formation gravement incomplète vis-à-vis du sujet. En effet, sans outil de travail sexologique permettant une approche rationnelle du sujet, le médecin ne peut que se référer à ses propres valeurs.

La dysfonction érectile est aujourd'hui considérée comme un symptôme sentinelle d'une série de pathologies morbides non encore déclarées.

La grande variété des causes possibles à ce trouble implique une écoute attentive du médecin s'il souhaite en faire un dépistage. Il s'agit d'un moyen utile, médicalement justifié, d'aborder certains patients à risque.

Ainsi, il devra savoir que le diabète, les coronaropathies occultes ou traitées, l'hypercholestérolémie au long court augmentent significativement le risque de présenter une dysfonction érectile. Mais encore, un couple en détresse, une violence conjugale et bien d'autres situations médico-sociales méritent une approche empathique et ciblée sur l'aspect fonctionnel de la sexualité.

La dysfonction érectile implique donc tous les médecins car son dépistage permettra une amélioration de la qualité de vie des hommes et des couples et aidera à la détection de pathologies occultes.

Certes, la DE est l'impossibilité d'atteindre ou de maintenir une érection chez l'homme mais dans la majorité des cas, ce trouble est surtout un problème qui affecte l'environnement de cet homme et en particulier sa partenaire. Des conflits de couple en rapport avec la problématique sexuelle sont fréquents (Riley, 2002). Ces conflits peuvent contribuer à la cause et à la persistance du trouble érectile et affecter de façon négative le pronostic et le processus thérapeutique. C'est pourquoi la partenaire doit idéalement être impliquée dans la prise en charge par le clinicien.

Par ailleurs, depuis quelques années, la femme change, s'informe et invite inconsciemment l'homme à garder un niveau de « performance » qu'elle s'impose aussi. Ainsi, plus qu'auparavant, le gynécologue est amené à entendre plaintes et frustrations de patientes jeunes sexuellement actives et celles plus âgées, suppléées après la ménopause, qui souhaitent garder une sexualité optimale.

### Limiter les investigations paracliniques...

Nous pensons qu'il est utile d'opter pour une évaluation dirigée en fonction de la finalité thérapeutique qui consiste à réaliser préférentiellement les examens complémentaires susceptibles d'influencer l'approche

thérapeutique (Andrienne, 1998). Cela n'a aucun sens de demander un doppler pulsé pénien chez un patient âgé de 70 ans. Par contre un tel examen se justifie pleinement chez un sujet de 35 ans qui présente des facteurs de risque, car cela aidera le médecin à étayer la nécessité de procéder à d'autres examens complémentaires et d'envisager des techniques de traitement plus invasives, comme une revascularisation par exemple.

## Traitement oral moderne des dysfonctions érectiles

Les phosphodiésterases (PDE) sont des enzymes ayant un rôle important dans le processus physiologique de régulation des nucléotides cycliques (AMPc, GMPc). Les PDE localisées dans de nombreux tissus humains peuvent être neutralisées par des inhibiteurs de phosphodiésterases de différents types. Les PDE5 existent dans les fibres musculaires lisses vasculaires, au niveau des corps caverneux, du poumon et des plaquettes ainsi que dans une grande variété d'autres tissus mais ne sont pas présents dans les cellules musculaires cardiaques. Les corps caverneux humains contiennent aussi des PDE de types 2, 3, 4 (Taher *et al.*, 1997).

La sélectivité et les localisations tissulaires pour les différentes PDE déterminent les effets secondaires et la sécurité des inhibiteurs de ces PDE. Le Sildenafil (Pfizer - New-York) a été introduit en 1998 pour le traitement de la dysfonction érectile (Viagra®).

Deux autres inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5, le Vardenafil (Levitra®-Bayer-GSK) et le Tadalafil (Cialis®-Lilly) viennent d'être commercialisés pour le traitement de la dysfonction érectile en Europe.

### Sildenafil (Viagra® Pfizer)

Le Sildenafil est le premier inhibiteur sélectif des PDE de type 5. Il augmente l'effet pro-érectile du NO en diminuant le catabolisme du GMP cyclique ; il renforce donc de la sorte le signal physiologique qui facilite la relaxation du muscle lisse intracaverneux et l'érection (Fig. 1).

Il conduit aussi à une inhibition des PDE de type 6 trouvées dans la rétine. Le Sildenafil

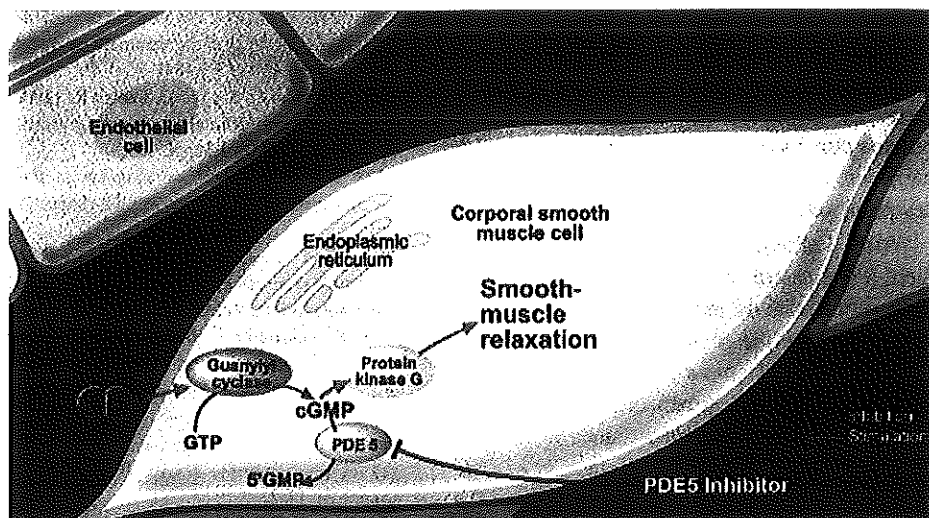


Fig. 1. Rôle des inhibiteurs des Phosphodiésterases de type 5 au niveau de la fibre musculaire lisse intracaverneuse (Adapté de Lue T (2000). *N Engl J Med* 342: 1802-3)

est rapidement absorbé atteignant des concentrations plasmatiques maximales à 120 min (médiane 60 min). Cependant, un repas très gras réduit le taux d'absorption. Le délai d'élimination du Sildenafil est d'environ 4 heures et il est recommandé de ne prendre qu'une dose par 24 heures.

Le Sildenafil a démontré son excellente efficacité dans le cas des dysfonctions érectiles d'étiologie et de niveau de sévérité variés et les données de post-marketing sont très importantes en terme de revue d'essai clinique (Sadovsky *et al.*, 2001). Le Sildenafil est généralement très bien toléré avec des effets secondaires très transitoires, légers ou modérés en terme de sévérité. Ceux-ci sont essentiellement de type vasodilatation : céphalées – flushing facial – congestion nasale, gastro-intestinal (dyspepsie) et visuelle (anomalie de la vision des couleurs).

Le Sildenafil peut potentialiser les propriétés vasodilatatrices des dérivés nitrés et en cela, est strictement contre-indiqué chez les patients qui sont médiqués par donneur de NO ou nitrate sous quelque forme que ce soit (Pfizer, 2000).

#### Tadalafil (Cialis® Lilly)

Le Tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif des PDE5 de type 5 rapidement absorbé avec un temps moyen de concentration maximale sérique de 2,5 heures et une

demi-vie de 17,5 heures (Porst, 2002). Le taux d'absorption du Tadalafil n'est pas affecté par l'alimentation.

Dans des études cliniques de cas de dysfonctions érectiles légères, modérées ou sévères, la dose de Tadalafil active est de 2 à 25 mg qui permet d'améliorer de façon significative les érections dans 81 % des cas comparés à 17 % chez les patients sous placebo. Le Tadalafil est bien toléré. Il comporte les mêmes effets secondaires et contre indications que le Sildenafil et Vardenafil. Aucune anomalie de la vision des couleurs n'a été reportée car le Tadalafil a peu d'effet sur l'enzyme PDE6.

Dans les études cliniques, le Tadalafil s'est avéré efficace et peut être pris à tout moment avant l'activité sexuelle (Padma-Nathan H *et al.*, 2001).

Des études spécialement réalisées pour étudier la réponse à cette médication ont démontré que pour la majorité des patients, le Tadalafil était actif 30 minutes après la prise et permettait des rapports sexuels couronnés de succès durant minimum 24 heures. Cette médication augmente la facilité d'emploi d'une médication efficace vis-à-vis du trouble érectile et élimine la nécessité de planifier l'activité sexuelle du couple.

#### Vardenafil (Levitra® Bayer-GSK)

Le Vardenafil est un autre inhibiteur des PDE5 qui s'avère supérieur en terme de sélectivité comparé au Sildenafil *in vitro*,

cette possible supériorité est à confirmer par des études cliniques.

Le Vardenafil est rapidement absorbé avec un  $t_{max}$  de 30 minutes et une demi-vie similaire au Sildenafil (4 heures).

L'efficacité et la sécurité du Vardenafil ont été évaluées dans des études en ambulatoire avec des résultats intéressants de 80 % d'efficacité à la dose de 20 mg.

L'effet secondaire le plus fréquent comprend céphalées, flushing, dyspepsie et rhinite.

L'absorption d'alcool ou d'un repas gras lors de la prise ne semble pas modifier la pharmacocinétique du produit.

#### Agoniste de la dopamine : l'apomorphine sublinguale (Uprima®-Abbott)

L'apomorphine augmente le mécanisme central pro-érectile en se liant aux récepteurs dopaminergiques des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Dans les études cliniques, ce produit a été démontré efficace chez des patients atteints de DE d'origine et de sévérité différente. Mais l'efficacité s'est avérée moins considérable que les inhibiteurs des PDE5 (Padma-Nathan H *et al.*, 1998 ; Heaton, 2000 ; Padma-Nathan H *et al.*, 2001). La forme sublinguale permet une absorption rapide avec un temps moyen de 16 à 23 minutes.

#### Défis du traitement oral des DE

Les médicaments de revalidation efficace de la DE améliore la mécanique de l'érection mais ne restaure pas le désir sexuel, ne traite pas le trouble relationnel.

Alors que le taux d'insatisfaction et d'interruption des thérapeutiques s'adressant à la DE était très important auparavant, depuis l'arrivée des inhibiteurs des PDE 5 actifs par voie orale, ce taux a fortement diminué mais oscille encore, selon les auteurs entre 14 et 50 % (Giuliano *et al.*, 2000 ; Madduri, 2001, Virag, 1999).

Ce taux d'interruption des thérapeutiques reste donc très important et avoisine les 50 % en pratique clinique alors que de façon générale le taux de succès en terme d'érection avoisine les 75 %.

Lorsqu'on étudie les raisons de l'interruption d'une thérapeutique orale dans ce type d'affection, elles sont essentiellement

liées à un manque d'efficacité initial ou à une disparition ultérieure de l'efficacité au fil du temps.

Les interruptions thérapeutiques en rapport avec des effets secondaires intolérables sont exceptionnelles, mais des attentes non réalistes vis-à-vis de la thérapeutique peuvent avoir une influence négative sur la réponse au traitement (Jarow *et al.*, 1999).

Le manque d'efficacité initial d'un traitement par inhibiteurs des PDE peut être causé par de nombreux facteurs dont un dosage insuffisant du produit, l'interruption trop précoce de l'essai thérapeutique (4 à 6 prises et essais sont nécessaires avant de statuer sur cette efficacité (Goldstein *et al.*, 1998), une mauvaise instruction concernant la nécessité d'une stimulation sexuelle ou le fait d'éviter nourriture et alcool pour le sildenafil (Fagelman *et al.*, 2001). L'aggravation du trouble érectile au fil du temps, une diminution de la libido ou un coût excessif du traitement peuvent aggraver l'incidence de l'abandon thérapeutique. Le « drop out » lié à la partenaire existe aussi.

Des résistances psychologiques de l'homme, de la femme ou du couple contribuent aussi à interrompre précocement un traitement pour dysfonction érectile. Celles-ci semblent être liées à certaines données que le clinicien pourrait influencer : nous noterons la longueur de la période « non sexualisée » avant d'envisager un traitement, la finesse de l'approche de l'homme qui va reprendre une vie sexuelle avec sa partenaire et les modèles sexuels qu'il va utiliser, les attentes de l'homme vis-à-vis du changement qu'il va obtenir avec le traitement, la préparation psychologique et émotionnelle de la partenaire avant la reprise de l'activité sexuelle, le sens donné à l'usage du médicament au sein du couple (Althof, 2002). Nous pensons que les modalités d'interaction sexuelle qui préexistaient avant la DE sont déterminantes dans la revalidation sexuelle du couple.

## Conclusions

Aujourd'hui, permettre à un homme une érection satisfaisante est chose souvent aisée. Lui permettre d'user de cette érection pour entretenir une relation sexuelle régulière, épanouissante pour le couple est plus compliqué.

La DE diffère des autres pathologies car le patient choisit lui-même le traitement et évalue le succès thérapeutique selon ses critères. Le clinicien doit comprendre les besoins non médicaux du patient et de sa partenaire qui souhaitent une normalisation des possibilités de relation sexuelle.

Ainsi l'efficacité de ce type de traitement s'intéressera surtout à la restauration de la spontanéité du moment sexuel, la restauration d'une vie sexuelle ne demandant pas de préparatif important, l'absence de contrainte de temps, la restauration d'érections naturelles et non mécaniques et une satisfaction de la partenaire (Heaton *et al.*, 2002, Hanson-Divers *C et al.*, 1998).

Les raffinements des PDE5 apparus récemment sur le marché apportent non seulement une meilleure sélectivité voire efficacité (Vardenafil) mais aussi des avantages pharmacologiques considérables (Tadalafil).

Ainsi, en cas de DE, une période de facilitation thérapeutique longue de l'érection permet une augmentation du nombre des expériences sexuelles du couple. Cette durée d'action prolongée, sans encore guérir le symptôme, restaure une relation sexuelle plus spontanée et non programmée (Heaton *et al.*, 2002).

La population des patients à traiter est très hétérogène en termes de préférences, d'âge, d'étiologies du trouble et de souhait. Les aspirations de la partenaire et la situation du couple majorent la variété des situations cliniques. Aujourd'hui, l'élargissement du choix des traitements possibles permettra une issue thérapeutique meilleure et mieux taillée à la convenance des couples (Seftel, 2002).

## Références

- Althof SE (2002) When an erection alone is not enough: biopsychosocial obstacles to love-making. *Int J Impot Res* 14 (Suppl. 1): 99-104
- Andrienne R (1998) Algorithme rénové d'exploration d'un trouble érectile. *Angéologie* 50 (5): 7-11
- Fagelman E, Fagelman A, Shabsigh R (2001) Efficacy, safety, and use of sildenafil in urologic practice. *Urology* 57: 1141-4
- Giuliano F, Montorsi F, Mirone V, Rossi D, Sweeney M for the Sildenafil Multicenter Study Group (2000) Switching from intracavernous prostaglandin E1 injections to oral sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction: results of a multicenter European study. *J Urol* 164: 708-11
- Hanson-Divers C (1998) Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 159: 1541-7
- Heaton JPW, Hackett G, Savage D, Padley RJ (2002) Patient choice is critical in managing erectile dysfunction. *Eur Urol Suppl.* 1: 33-7
- Heaton JPW (2000) Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 12 (Suppl. 4): S67-S73
- Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM (1999) Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment *J Urol* 162: 722-5
- Kempensers P, Andrienne R, Mormont C (1994) La prothèse pénienne : contrariétés d'une virilité artificielle. *Sexologies* 3 (13): 26-30
- Leiblum SR (2002) After sildenafil: bridging the gap between pharmacologic treatment and satisfying sexual relationships. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl. 5): 17-22
- Lerner SE, Melman A, Christ GJ (1993) A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *J Urol* 149: 1246-55
- Madduri SD (2001) After two years, did Viagra live up to its expectations? *Missouri Med* 98: 243-5
- Moreland RB (2000) Pathophysiology of erectile dysfunction: the contributions of trabecular structure to function and the role of functional antagonism. *Int J Impot Res* 12 (Suppl. 4): S39-S46
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, et al. (1996) Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 156 (4): 1320-9
- Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, Whitaker JS, Saoud JB, Ferguson KM, Rosen RC for the IC351 On-Demand Dosing Study Group (2001) On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 13: 2-9
- Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA for the Sildenafil Study Group (1998) Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Int J Clin Pract* 52: 375-80
- Pfizer Inc. Viagra (Sildenafil citrate) tablets: prescribing information. Pfizer Inc, 2000
- Porst H (2002) IC351 (tadalafil, Cialis); update on clinical experience. *Int J Imp Res* 14 (Suppl. 1): S57-S64
- Riley A (2002) The role of the partner in erectile dysfunction and its treatment. *Int J Impotence Research* 14 (Suppl. 1): 105-9
- Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G (2001) Three-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 55: 115-28
- Seftel AD (2002) Challenges in oral therapy for erectile dysfunction. *J Andrology* 23 (6): 729-36
- Taher A, Meyer M, Stief CG, Jonas U, Forssmann WG (1997) Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous muscle. *World J Urol* 15: 32-5
- Virag R (1999) Indications and early results of sildenafil (Viagra) in erectile dysfunction. *Urology* 54: 1073-7
- Wespes E (2000) Erectile dysfunction in the ageing man. *Curr Opin Urol* 10: 625-8