

# La dysfonction érectile masculine et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

## *Erectile dysfunction and phosphodiesterase type 5 inhibitors*

**T. Roumeguère<sup>1</sup>, J. Sternon<sup>2</sup> et C.C. Schulman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Urologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

<sup>2</sup>Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

### RESUME

*Les troubles de l'érection affectent environ 150 millions d'hommes dans le monde et la prévalence augmente avec l'âge. L'augmentation de l'espérance de vie va accroître le nombre d'hommes souffrant de dysfonction érectile que l'on estime à plus de 300 millions d'ici 2025. Les traitements oraux se positionnent aujourd'hui en première ligne pour la majorité des patients, grâce à leur facilité d'utilisation, leur bonne tolérance et un retour à plus de spontanéité dans la relation sexuelle.*

*Les auteurs rapportent le grand intérêt des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE 5) découverts avec le sildénafil et présentent 2 nouveaux IPDE 5 récemment apparus en Belgique, le tadalafil (Cialis®) et le vardénafil (Levitra®).*

*Rev Med Brux 2003 ; 3 : 169-75*

### ABSTRACT

*Erectile dysfunction affects 150 millions of men and its prevalence increases with age. The improvement of life expectancy will increase the worldwide prevalence to 300 million in 2025. Oral treatments are nowadays the first line therapy for the vast majority of people as they have a good reliability and tolerance and restore more spontaneity. The authors relate the widespread interest in phosphodiesterase type 5 inhibitors with the advent of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction and present characteristics of 2 new phosphodiesterase type 5 inhibitors in Belgium, tadalafil and vardenafil.*

*Key words : erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil*

*Rev Med Brux 2003 ; 3 : 169-75*

### INTRODUCTION

Chez l'homme, la dysfonction érectile (DFE), incapacité persistante d'obtenir et/ou de maintenir une érection suffisante pour permettre le coït, se trouve depuis quelques années sous les feux de l'actualité en raison de sa prévalence et de la mise à disposition récente de traitements oraux performants. La DFE concerne plus de la moitié de la population masculine entre 40 et 70 ans et pourtant elle reste trop souvent non évaluée et non traitée<sup>1</sup>. Une projection de la prévalence estime en 2025 à plus de 300 millions dans le monde le nombre d'hommes rapportant un certain degré de DFE<sup>2</sup>. En Belgique, dans une population d'hommes âgés entre 40 et 70 ans, on retrouve 51,3 % de patients présentant une dysfonction érectile minime à modérée et 10,1 % un trouble sévère ; la prévalence et la sévérité augmentent avec l'âge<sup>3</sup>. La principale diffi-

culté pour un homme est d'admettre qu'il présente ce problème et de consulter.

Face à un patient se plaignant d'une DFE, avant d'envisager un traitement médicamenteux, il convient :

- d'évaluer la réalité de la DFE et sa gravité grâce à un questionnaire spécifique validé dont le plus utilisé est l'*International Index of Erectile Function* connu sous le sigle IIEF qui comprend 15 questions portant sur 5 domaines : l'érection, l'orgasme, la libido, la satisfaction coïtale et la satisfaction globale au cours des 4 dernières semaines permettant d'établir un score<sup>4</sup>. Les questions 3 et 4 concernant l'érection sont les plus couramment utilisées dans l'évaluation thérapeutique (Tableau 1) ainsi que le degré d'amélioration de la qualité des érections au cours des 4 dernières semaines ;

**Tableau 1 : Evaluation de la DFE sur les 4 dernières semaines écoulées (International Index of Erectile Function - IIEF)<sup>4</sup>.**

Questionnaire en 5 items

Cotation de chaque item de 1 (pas sûr) à 5 (très sûr) points

1. Avant le coït, le niveau d'assurance quant à l'obtention et au maintien de l'érection
  2. Après stimulation sexuelle, la qualité de l'érection en vue de la pénétration vaginale
  3. La capacité de maintenir une érection durant le coït
  4. La difficulté d'aboutir à l'orgasme durant le coït
  5. Le niveau de satisfaction post-coïtale
- Score  $\leq$  de 26 points compatible avec une dysfonction érectile

- de procéder à la recherche d'antécédents à risques (diabète, hypertension, prostatectomie radicale) ainsi qu'à une enquête médicamenteuse (antidépresseurs, antihypertenseurs, fibrates, etc.) ;
- de pratiquer un examen clinique complet ;
- de demander un bilan biologique plasmatique simple pour déterminer une éventuelle cause favorisante à la DFE et pouvoir en toute sécurité envisager une solution thérapeutique : glycémie, créatinine, cholestérol total et rapport LDL/HDL, transaminases et  $\gamma$ GT, la testostérone et la prolactine s'il existe une anomalie de l'examen clinique ou une hypotestostéronémie associée. Un ECG de repos n'est pas indispensable mais sera réalisé afin de préciser le status cardiologique du patient ;
- les examens à visée étiologique ne sont recommandés aujourd'hui qu'en 2<sup>ème</sup> intention après échec des divers traitements médicamenteux ou chez un patient jeune avec une DFE primaire. Il pourra s'agir d'un écho-Doppler pénien à la recherche d'une insuffisance artérielle, d'une pléthysmographie nocturne en cas de doute sur l'organicité de la DFE, d'une artériographie, d'une cavernographie avec cavernométrie pour mettre en évidence une fuite caverno-veineuse, d'un bilan neurologique.

## LES ETIOLOGIES DE LA DFE (TABLEAU 2)

Elles couvrent de nombreuses causes organiques et psychologiques. Les facteurs psychiques (dépression, anxiété généralisée ou inexpérience d'initiation de l'activité sexuelle) sont le plus souvent la cause de DFE passagère parmi les jeunes.

Par contre chez les sujets âgés de plus de 40 ans, les étiologies organiques sont prépondérantes et les facteurs psychologiques habituellement secondaires ou associés (DFE mixtes).

On y inclura parmi les causes organiques :

- les causes vasculaires surtout athéromateuses, neurologiques et endocriniennes ;
- les causes traumatiques, chirurgicales ou non ;
- les causes médicamenteuses ;
- le tabagisme.

Le dénominateur commun de la plupart de ces

**Tableau 2 : Etiologies des DFE<sup>17</sup>.**

### Causes organiques

- endocriniennes  
hypogonadisme (testostérone  $<$  3 ng/mL), hypothyroïdie (TSH  $>$  4,2 mcU/mL), hyperthyroïdie (TSH  $<$  0,4 mcU/mL), hyperprolactinémie prolactine ( $>$  14,7 ng/mL (H),  $>$  23,2 ng/mL (F)), diabète (2 glycémies à jeun  $\geq$  126 mg/mL)
- neurologiques  
accidents vasculaires cérébraux, sclérose en plaques, prostatectomie radicale, polynévrites (diabète, alcool), pathologies médullaires compressives
- athéromateuse thrombo-embolique  
coronaire,- cérébrale, périphérique, aortique
- insuffisance rénale terminale et dialyse

### Causes psychologiques

- anxiété, dépression

### Causes médicamenteuses

- antihypertenseurs :  $\beta$ -bloquants, antagonistes calciques, diurétiques
- anticholinergiques, antidépresseurs
- tranquillisants, fibrates
- anti-androgènes, chimiothérapie anticancéreuse

### Causes toxiques

- alcool et tabagisme

états est représenté par une **dysfonction de l'endothélium** des corps caverneux. Elle se traduit notamment en cas d'athérosclérose et de diabète par un **déficit en monoxyde d'azote (NO)** lequel joue un rôle majeur dans la relaxation de la musculature lisse des corps caverneux du pénis<sup>5</sup>.

L'athéromatose semble être la cause de 40 % des DFE chez les patients de plus de 50 ans en raison d'altérations endothéliales favorisées par l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie<sup>6</sup> et le tabagisme.

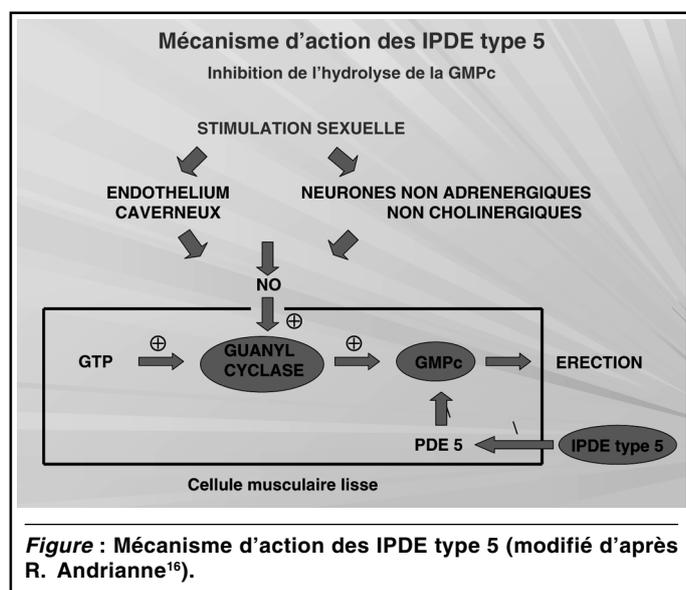
Les patients à haut risque vasculaire ont 4 fois plus de risque de présenter une DFE à un âge avancé ; 75 % des diabétiques avec athérosclérose et polyneuropathie présentent une DFE à 60 ans<sup>7</sup>. La perte de leur sensibilité vibratoire (diapason) annonce la DFE, confirmant ainsi l'importance de la composante neurologique en cas de diabète<sup>8</sup>. La DFE augmente la probabilité de l'installation d'une athéromatose coronaire, étant entendu que l'athéromatose est multifocale, évolutive et extensive et que la DFE peut survenir avant l'installation d'une pathologie coronaire<sup>9,10</sup>.

Il est donc essentiel d'interroger les coronariens sur leur fonction érectile et de soupçonner les patients rapportant des troubles de l'érection de présenter une pathologie coronaire méconnue. Ainsi, parmi une population consultant pour DFE, un trouble lipidique est rencontré dans plus de 60 % des cas et le risque de maladie coronarienne est nettement plus élevé que dans une population témoin, ceci étant d'autant plus préoccupant dans un groupe de patients de moins de 60 ans<sup>11</sup>. La consultation pour DFE constitue une excellente opportunité pour rechercher et traiter efficacement les facteurs de risque cardiovasculaire<sup>12</sup>.

## LE ROLE DES PHOSPHODIESTERASES (PDE)

La stimulation sexuelle libère du monoxyde d'azote, principal médiateur de l'érection, à partir des cellules endothéliales bordant les vaisseaux et les sinusoides des corps caverneux ainsi que des neurones non adrénérgiques et non cholinérgiques.

Le NO diffuse au travers de la membrane des cellules musculaires lisses et active la guanylate cyclase, enzyme qui transforme le guanosine triphosphate en guanosine monophosphate cyclique (GMPc), second messager dont l'accumulation provoque la relaxation de la musculature lisse des artères péniennes et du tissu intra-caverneux et entraîne l'engorgement du pénis. Or le GMPc est hydrolysé par la phosphodiesterase de type 5, ce qui risque de compromettre l'érection, sauf si l'on dispose d'un inhibiteur de cette phosphodiesterase capable d'empêcher la dégradation du GMPc<sup>5</sup> (Figure).



Les phosphodiesterases constituent une grande famille d'enzymes hydrolytiques qui jouent un rôle crucial dans la régulation de divers processus physiologiques grâce à leur action sur les nucléotides cycliques.

La première PDE a été découverte en 1958 et 11 sous-familles avec différentes spécificités et localisations tissulaires ont été identifiées selon leur affinité pour l'AMPc (mono-phosphate d'adénosine cyclique) ou le GMPc (mono-phosphate de guanosine cyclique). Ces diverses PDE représentent des cibles thérapeutiques potentielles.

La PDE 5 est la principale enzyme hydrolysant le GMPc dans la musculature lisse lacunaire des corps caverneux. La recherche a développé à l'égard des PDE des inhibiteurs spécifiques. Leur sélectivité et leur localisation tissulaire déterminent à la fois leur sécurité et leurs effets indésirables.

Le rôle des inhibiteurs de la PDE type 5 est de s'opposer à l'hydrolyse du GMPc, d'augmenter les concentrations de nucléotides cycliques et de faciliter ainsi l'initiation et le maintien de l'érection. Ils permettent

d'obtenir un coût satisfaisant pour les 2 parties, avec cependant une efficacité variable selon la gravité des étiologies (Tableau 2).

En 1998, l'apparition du sildénafil (Viagra®) a inauguré avec succès l'ère des traitements oraux efficaces de la DFE<sup>13</sup>. Elle vient d'être suivie récemment par la mise sur le marché de deux autres inhibiteurs de la PDE type 5, le tadalafil (Cialis®) et le vardénafil (Levitra®) (Tableau 3).

## LES INHIBITEURS DE LA PDE DE TYPE 5

Les 3 inhibiteurs de la PDE5 actuellement disponibles, actifs par l'accumulation intra-caverneuse de nucléotides cycliques myorelaxants, ont sur l'érection une efficacité comparable de l'ordre de 70 à 90 %, dans la population masculine générale, à condition de bénéficier d'une stimulation sexuelle adroite, adéquate. Ils diffèrent sur le plan du dosage, de la "fenêtre d'opportunité", de l'influence des repas et des boissons alcoolisées, de leurs effets indésirables et de leur spécificité vis-à-vis des autres PDE.

Ces 3 molécules se partagent diverses **contre-indications**

- les sujets de moins de 18 ans ;
- l'existence d'une allergie vis-à-vis de l'une ou l'autre molécule de la même classe ;
- une incapacité générale à tout effort ;
- une pathologie cardiovasculaire évolutive, interdisant tout effort physique équivalent à celui représenté par le coït : angor instable, angor d'effort, insuffisance cardiaque des classes 2, 3 et 4 selon la *NY Heart association*, un infarctus myocardique datant de moins de 3 mois, un infarctus cérébral datant de moins de 6 mois, une hypotension artérielle inférieure à 90/50, une arythmie ou une hypertension artérielle non contrôlée<sup>15</sup> ; lors des essais cliniques, des accidents cardiovasculaires sont survenus mais essentiellement chez des patients à hauts risques, incapables d'assumer la performance physique que représente une relation sexuelle complète que l'on peut comparer à l'effort fourni pour monter rapidement 2-3 volées d'escaliers ;
- une insuffisance hépatique ou rénale sévère ;
- la coprescription de nitrés ou de donneurs de NO capables de majorer gravement la production de GMPc, la vasodilatation et les effets hypotenseurs. Sont concernés la nitroglycérine (Nitrolingual® sublingual, Nysconitrine® caps, Willong® caps, Nitroderm® transdermique), le dinitrate d'isosorbide (Cedocard®, Isordil®) le mononitrate d'isosorbide (Promocard®, Pentacard®), la molsidomine (Corvatard® co et Corvaton®) ainsi que les « Poppers », chargés de nitrite d'amyle. A noter que la nitroglycérine dilate les artères dorsales de la verge sans induire d'érection et provoque des céphalées chez la partenaire par résorption du nitré par la paroi vaginale ;
- une rétinite pigmentaire familiale.

**Tableau 3 : Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (modifié d'après C. Jayet<sup>14</sup>). Informations basées sur les notices scientifiques. Aucune étude comparative directe.**

	Sildenafil (Viagra®)	Tadalafil (Cialis®)	Vardenafil (Levitra®)
Voies d'administration Dosages	orale 25-50-100 mg	orale 10-20 mg	orale 5-10-20 mg
<b>Cinétique</b> posologie recommandée dosage maximal par jour T max latence d'action "fenêtre d'opportunité" demi-vie d'élimination interactions avec : nutriments alcool	50 mg 100 mg 1 h à jeun 30-60 min 4 h 3-5 h oui oui	20 mg 20 mg 2 h 30 min 12-24 h 17,5 h non non	10 mg 20 mg 0,7 h 20-30 min 4 à 5 h 4-5 h oui si repas très gras non
<b>Effets indésirables</b> céphalée flush de la face nausées dyspepsie congestion nasale troubles visuels dorso-myalgies vertiges	16 % 10 % < 1 % 7 % 4 % 3 % - 1,2 %	14,5 % 4 % < 1 % 12 % 4 % < 0,1 % 12 % 2 %	12 % 11 % 1,5 % 3 % 5 % - - 2 %
<b>Métabolisation hépatique</b> <b>Élimination</b>	via CYP 3A4 et 2C9 digestive (80 %) urinaire (13 %)	via CYP 3A4 digestive (61 %) urinaire (36 %)	via CYP 3A4 et 3A5-2C digestive (> 90 %) urinaire (4 %)
<b>Coûts</b> pour 4 comprimés	25 mg - 34 € 50 mg - 38 € 100 mg - 44 €	10 mg - 38 € 20 mg - 38 € (flat price)	5 mg - 34 € 10 mg - 38 € 20 mg - 44 €

Les 3 molécules en question **se partagent** également divers **effets indésirables**, conséquence de leurs effets vasodilatateurs : céphalées, bouffées de chaleur, rougeur du visage, congestion nasale. Certains de ces effets secondaires sont la conséquence d'un relatif manque de spécificité de la molécule. Ainsi les troubles de la vision des couleurs et les éblouissements observés avec le sildénafil (par effet sur la PDE de type 6 présente dans la rétine) ; ainsi les dorsomyalgies notées avec le tadalafil (par effet sur la PDE de type 11 retrouvée au sein des muscles du squelette)<sup>16-18</sup>.

Enfin ces 3 inhibiteurs de la PDE 5 sont essentiellement **métabolisés** au niveau hépatique via le cytochrome **P450-isoenzyme 3A4** et se partagent diverses **interactions**. Toute inhibition importante de cet isoenzyme risque de se traduire par une accumulation de l'une ou l'autre de ces molécules et une majoration de l'incidence et de la sévérité de leurs effets indésirables.

Les puissants **inhibiteurs** du CYP450 3A4 sont représentés par 2 antimycosiques de la classe des azolés administrés *per os* (ketoconazole et itraconazole), 3 anti-protéases (rito-, indi- et saquinavir), 1 macrolide (érythromycine). Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP 3A4 au niveau de la paroi intestinale, est déconseillé.

La cimétidine (Tagamet®), inhibiteur anti-H2 et inhibiteur non spécifique du CYP450 augmente les concentrations plasmatiques du sildénafil mais non celles du vardénafil.

Inversement, toute **induction** du CYP 3A4 peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur avec risque d'inefficacité. Les responsables en sont la rifampicine et 3 antiépileptiques, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne.

Sur le **plan pharmacocinétique**, la voie orale d'administration est commune. La latence d'action est légèrement plus courte avec le vardénafil (20 - 30 minutes) et le tadalafil (30 minutes) qu'avec le sildénafil (30 à 60 minutes). La durée d'action est 3 à 6 fois plus longue pour le tadalafil que pour les 2 autres molécules<sup>16</sup> ; elle assure à l'utilisateur et à sa partenaire une sexualité non programmée mais peut poser problème en cas d'effets indésirables et chez les coronariens traités par un dérivé nitré. On notera également l'absence de répercussion des repas riches en graisses et des boissons alcoolisées sur la bio-disponibilité du tadalafil et du vardénafil<sup>17,18</sup>, qui semblent plus sélectif que le sildénafil<sup>19</sup>.

**Les critères d'efficacité** se basent sur les résultats d'études randomisées et dépendent princi-

palement de la sélection des patients enrôlés. Les DFE organiques sévères sont plus résistantes à l'efficacité des produits oraux. En cas de non-réponse au traitement médicamenteux oral ou de contre-indication, un traitement par injection intracaverneuse de prostaglandine peut être envisagé. En cas d'échec ou de refus, la mise en place d'une prothèse pénienne pourra être proposée.

## LES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES INHIBITEURS DE LA PDE DE TYPE 5

### Informations destinées aux prescripteurs

- éviter l'association d'un IPDE type 5 avec un autre traitement de la DFE ;
- en cas de risque de priapisme (drépanocytose, myélome multiple, leucose), réduire la posologie ou mieux refuser la prescription et traiter en urgence le patient en érection depuis plus de 4 heures ;
- en cas d'angor, chez un patient traité par un IPDE de type 5, hospitaliser le patient pour administration d'un  $\beta$ -bloquant ou d'un inhibiteur calcique ; ré-administrer un donneur de NO 24 heures après la prise de sildénafil ou de vardénafil, 3 jours après celle de tadalafil ;
- réduire les posologies de 50 % en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé de plus de 75 ans ;
- éviter la coprescription d'un  $\alpha$ -bloquant chez l'hypertendu ou le prostatique en raison du risque d'hypotension ;
- adresser les patients avec une cardiopathie connue ou suspectée, une arythmie, une valvulopathie, une cardiomyopathie hypertrophique (souffle cardiaque) à un service de cardiologie avant de prescrire un IPDE de type 5, en vue de pratiquer une **épreuve d'effort** de 6 min sur tapis roulant jusqu'au 2<sup>ème</sup> palier (selon Bruce) ce qui correspond à une consommation d'O<sub>2</sub> de 7 mL/kg/min et à la dépense physique d'un rapport sexuel<sup>22</sup>.

Le plus souvent, les patients avec une plainte isolée de DFE ne justifient en première intention qu'une enquête étiologique minimale et un test thérapeutique oral, simple et non agressif pendant quelques semaines. Cette attitude est d'autant plus acceptable que la majorité de ces patients n'est pas redevable d'un traitement étiologique spécifique.

### Informations destinées aux patients sur

- le délai d'attente entre la prise et la survenue de l'érection ;
- la nécessité d'une stimulation sexuelle assurant la libération de NO ;
- la nécessité en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante lors de la première prise, d'augmenter la dose et d'essayer le traitement à plusieurs reprises sur une période rapprochée,

- mais en se contentant d'une seule prise par jour ;
- l'influence des repas gras et alcoolisés, susceptibles de retarder l'effet érectogène et de réduire la biodisponibilité du sildénafil ;
- l'évitement de prises quotidiennes en raison du risque de tachyphylaxie décrite avec le sildénafil<sup>19</sup> et de l'appauvrissement de la spermatogenèse à long terme avec le tadalafil.

## LE POSITIONNEMENT DES COMPETITEURS DES INHIBITEURS DE LA PDE DE TYPE 5

Ils appartiennent à 2 grandes familles.

### L'apomorphine sublinguale<sup>26</sup>

Le chlorhydrate d'apomorphine (Uprima®) a été approuvé dans le traitement de la DFE en juin 2001. C'est un agoniste des récepteurs de la dopamine du système nerveux central, situés dans l'hypothalamus (noyau paraventriculaire), et impliqués dans la commande par l'encéphale des mécanismes locaux de l'érection. En cas de stimulation sexuelle (visuelle, tactile, olfactive, imaginaire), Uprima® accroît le processus érectile en augmentant la production de neurotransmetteurs (comme l'ocytocine) qui progressent le long des voies parasympathiques efférentes de la moelle épinière jusqu'au niveau du plexus sacré. Dans les études cliniques consacrées on ordre principal à des DFE psychosomatiques, elle entraîne une amélioration de la qualité des érections et une augmentation de la satisfaction globale des patients dans environ 50 % des cas. Aucun effet ne doit être attendu sur le désir sexuel ou la qualité de l'orgasme. Son absorption par voie sublinguale est rapide avec une apparition de l'érection dans les 20 min chez plus de 70 % des patients répondeurs. Sa tolérance est très satisfaisante et les effets secondaires observés sont de type modéré et réversibles (nausées, céphalées, vertiges, rhinite, pharyngite). Ce composé présente le grand intérêt de pouvoir être prescrit à des patients sous traitement par dérivés nitrés ou donneurs de NO, moyennant l'évaluation d'une éventuelle variation de la tension artérielle. Ce qui ne signifie pas que l'apomorphine soit dénuée de risque chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire contre-indiquant l'effort d'une activité sexuelle. Il ne semble pas y avoir non plus d'interaction avec la prise d'aliments pouvant entraîner une baisse d'efficacité du produit. Cette efficacité est d'autant meilleure que la DFE n'est pas due à une pathologie organique significative et qu'il existe une composante psychologique prépondérante.

### La prostaglandine PGE<sub>1</sub> par voie intra-urétrale ou intra-caverneuse

Depuis l'avènement des traitements oraux, elles sont essentiellement indiquées dans les cas d'échecs ou de contre-indications de ces derniers. Quelques minutes avant le rapport sexuel, le patient doit réaliser une injection dans l'un des corps caverneux après détermination de la bonne posologie en fonction des caractéristiques de chaque patient. Actuellement,

c'est la prostaglandine E1 (PGE<sub>1</sub>, alprostadil) qui est utilisée (Carverject®). Son activité repose sur une diminution de la libération de noradrénaline par un mécanisme présynaptique et sur une activation des récepteurs membranaires spécifiques musculaires lisses médiée par l'adénylate cyclase intracellulaire. La PGE<sub>1</sub> est une molécule érectogène dont l'administration provoque le plus souvent (70 à 80 %) une érection suffisamment rigide pour permettre la pénétration. Les principaux effets secondaires sont les douleurs lors de l'injection et/ou pendant l'érection mais également le risque d'érection prolongée de plus de 4 à 6 heures (priapisme < 1 %). L'existence d'une pathologie psychiatrique non traitée est une contre-indication absolue à leur prescription<sup>27</sup>.

Des auto-injecteurs facilitent l'injection. La **voie intra-urétrale**<sup>28</sup> permet de déposer dans la portion distale de l'urètre à l'aide d'un applicateur jetable de la PGE<sub>1</sub> (système Muse®). Cette présentation permet la diffusion de la molécule vers le tissu érectile des corps spongieux puis caverneux, par l'intermédiaire de veines émissaires ou de shunts artériels caverno-spongieux. Il faut retenir une efficacité chez environ 30 à 40 % des patients. Cette forme n'est actuellement plus disponible en Belgique vu son manque de succès. Les effets secondaires les plus fréquents sont des douleurs et brûlures urétrales.

## LE MANQUE D'OBSERVANCE EN CAS DE DFE

L'insatisfaction et le manque d'observance des patients traités pour DFE ne se sont pas améliorés depuis la mise à disposition de divers traitements oraux, malgré leur efficacité, leur sécurité et leur facilité d'administration. Les taux d'abandon de traitement par sildénafil se situent entre 14 et 50 % après 1 an<sup>29</sup>.

La crainte des effets indésirables graves s'est atténuée pour le sildénafil (Viagra®) mais diverses autres causes sont avancées pour expliquer ce manque d'observance

- le délai d'installation de l'érection nécessitant une certaine programmation ;
- la fréquence des échecs en cas de DFE organiques sévères ;
- la relative fréquence des effets secondaires : céphalées, dyspepsies, bouffées vasomotrices de la face ;
- la perte de libido au fil des années ;
- les attentes irréalistes du patient et du couple en raison de problèmes relationnels ;
- la perte d'efficacité au fil des mois observée par le sildénafil (38 % après 3 à 4 mois, 22 % supplémentaires après 6 à 12 mois)<sup>29</sup> ;
- l'aggravation de la pathologie responsable de la DFE ;
- l'apparition d'une nouvelle pathologie ou la prise d'un nouveau médicament, interférant avec l'IPDE de type 5 ;
- le coût de plus de 10 euro par comprimé, non remboursé en Belgique, au contraire de la Grande-Bretagne et de certains pays scandinaves ;

ves ;

- pour certains patients, l'expérience d'auto-injections intra-caverneuses de prostaglandines, est plus favorable sur le plan chronologique et post-éjaculation.

## QUESTIONS EN SUSPENS

- Le délai d'apparition d'une tachyphylaxie avec le tadalafil et le vardénafil.
- Les risques de la coprescription chez le sujet âgé (hypotension) d'un inhibiteur de la PDE de type 5 avec un  $\alpha$ -bloquant à visée prostatique comme la térazosine (Hytrin®), l'alfuzosine (Xatral®) et même la tamsulosine (Omic®) considéré cependant comme plus uro-sélectif.
- L'efficacité à haut dosage des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 dans la dysfonction érectile féminine<sup>30</sup> et dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire<sup>31</sup>.
- Les avantages apportés par de nouvelles molécules, antagonistes de puissants vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium (Rho-kinase et endothéline-1 et 2), responsables de la flaccidité post-coïtale.

## CONCLUSIONS

A l'heure actuelle, les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 constituent le traitement de choix de la dysfonction érectile, à côté de la prise en charge éventuelle de la maladie sous-jacente.

Le sildénafil bénéficie d'une expérience de plus de quatre ans mais ne semble pas échapper au phénomène de tachyphylaxie. Le vardénafil présente l'avantage d'être plus sélectif.

La longue durée d'action du tadalafil le différencie clairement des deux autres IPDE 5 ; son utilisation quotidienne est vivement déconseillée.

Chaque patient souffrant de DFE a le privilège aujourd'hui en 1<sup>ère</sup> intention de bénéficier d'une enquête étiologique minimale et de pouvoir choisir, avec ou sans sa partenaire, la molécule qui convient le mieux à son type de sexualité et qui répond le mieux à ses attentes.

Différents critères peuvent intervenir : son temps de latence, sa "fenêtre d'opportunité", ses effets indésirables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou D et al : Impotence and its medical and psychosocial correlates : Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994 ; 151 : 54-61
2. Mc Kinlay JB : The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 2000 ; 12 : S6-11
3. Mak R, De Backer G, Kornitzer M et al : Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol* 2002 ; 41 : 132-8

4. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD et al : Diagnostic evaluation of the erectile function : Domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1997 ; 54 : 346-54
5. Lue TF : Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1802-13
6. Azadzoï K, Saenz de Tejada I : Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991 ; 146 : 238
7. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA et al : Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 ; 281 : 421-6
8. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR et al : Effects of Tadalafil on Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2159-64
9. Zusman RM : Cardiovascular data on sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 1C-2C
10. Montorsi P, Montorsi F, Schulman C : Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder ? *Eur Urol* 2003 ; sous presse
11. Roumeguère T, Bollens R, Wespes E et al : Prevalence of hyperlipidemia and risk of coronary heart disease in a population with erectile dysfunction. *J Urol* 2001 ; 165 : 171-A 700
12. Roumeguère T, Wespes E, Carpentier Y et al : Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003 ; sous presse
13. Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H et al : Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1397-404
14. Jayet C, Wisard M : Urologie. *Med Hyg* 2003 ; 61 : 67-70
15. de Busk R, Drory Y, Goldstein I et al : Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 175-80
16. Andrienne R : Le médicament du mois : Le sildénafil (Viagra®). *Rev Med Liege* 1999 ; 5 : 58-61
17. Brock GB, McMahon CG, Chen KK et al : Efficacy and safety of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction : Results of integrated analyses. *J Urol* 2002 ; 168 : 1332-36
18. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H et al : The efficacy and tolerability of vardenafil, a new oral selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction : the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001 ; 4 : 192-9
19. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P et al : The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the *in vitro* and *in vivo* potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *J Impot Res* 2001 ; 13 : 282-90
20. Tadalafil (Cialis®) : Un peu plus commode d'emploi, mais peu évalué dans les troubles organiques. *Rev Prescr* 2003 ; 23 : 325-31
21. El-Galley R, Rutland H, Talic R et al : Long term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis effect. *J Urol* 2001 ; 166 : 927-31
22. Kloner RA, Jarow JP : Erectile Dysfunction and Sildenafil Citrate and Cardiologists. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 576-82
23. Rosen R, O'Leary M, Altwein J et al : LUTS and male sexual dysfunction : the multi-national survey of the aging male. *Eur Urol* 2003 ; (Suppl 2) : abst 365
24. Zlotta A, Schulman CC : BPH and sexuality. *Eur Urol* 1999 ; 36 (Suppl 1) : 107-12
25. Van Moorselaar R, Emberton M, Harvin N et al : Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with luts and concomitant sexual dysfunction. *Eur Urol* 2003 ; 1 (Suppl 2) : abst 285
26. Dula E, Bukofzer S, Perdok R et al : Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001 ; 39 : 558-3
27. Waldhauser M, Schramek P : Efficiency and side-effects of prostaglandin E1 in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1998 ; 140 : 525-7
28. Porst H : Transurethral alprostadil with MUSE (medical urethral system for erection) vs intravenous intracavernous alprostadil : a comparative study in 103 patients with erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 1997 ; 9 : 187-92
29. Seftel AD : Challenges in Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *J Androl* 2002 ; 23 : 729-36
30. Moynihan R : The making of a disease : female sexual dysfunction. *BMJ* 2003 ; 326 : 45-7
31. Ghofrani HA, Wiedeman R, Rose F et al : Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 895-900

**Correspondance et tirés à part :**

J. STERNON  
Route de Lennik 808 CP 612  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 5 mai 2003 ; accepté dans sa version définitive le 2 juin 2003.