

Dysfonction érectile : traitements conservateurs et nouvelles approches

Erectile dysfunction : conservative treatment and new approaches

B. Henriët et T. Roumeguère

Service d'Urologie, Hôpital Erasme

RESUME

Les récentes évolutions sociétales ont amené de plus en plus d'hommes à parler de leur dysfonction érectile (DE). Il existe une association puissante entre la DE et les maladies cardiovasculaires ; c'est pourquoi, la DE devrait actuellement être considérée comme un signe clinique évident de pathologie vasculaire. Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) ont révolutionné le traitement de la DE. Les trois molécules disponibles (sildénafil, vardenafil et tadalafil) représentent le traitement de première ligne, sont bien tolérées et très efficaces pour améliorer la fonction érectile. De plus, les effets cardiovasculaires généraux des IPDE-5 ont récemment été remis à l'avant-plan. Néanmoins, malgré le fait que des millions de patients à travers le monde soient traités avec succès par un IPDE-5, certains restent réfractaires au traitement. De nouveaux IPDE-5 ont donc été développés et sont actuellement en cours d'investigation. Malgré cela, environ 30 % des patients nécessitent des thérapies alternatives et l'option de seconde ligne reste, pour le moment, les injections intracaverneuses. Certaines nouvelles approches thérapeutiques sont en train d'être étudiées comme le transfert de gène, l'utilisation de cellules souches, les analogues de la mélanocortine ou la lithotritie extracorporelle. Ces approches en sont toujours à leurs balbutiements mais constituent de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes pour les patients restant difficiles à traiter.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 146-52

ABSTRACT

Recent societal evolutions have enabled more and more men to talk about erectile dysfunction (ED). There is a strong association between ED and cardiovascular disease and ED should now be considered as an early clinical evidence of vascular disorder. Inhibitors of the PDE-5 have revolutionized the treatment of ED. The three currently drugs (sildenafil, vardenafil and tadalafil) available as first-line therapeutic option, are well tolerated and highly effective in improving erectile function. All the potential cardiac and vascular effects of PDE-5 inhibitors have recently been reviewed. Despite the fact that million patients with ED worldwide have been successfully treated with one of these PDE5 inhibitors, some men are always difficult to treat. Several new PDE-5 inhibitors have recently been developed and are now being investigated in trials. However 30 % of patients need alternative therapies and intracavernous injections are the most successful second-line treatment. Some of new therapeutic approaches are currently under investigation such as gene transfer therapy and stem cells therapy, melanocortin activators or extracorporeal shockwave therapy. Such approaches are still at an early stage but remain exciting new targets in difficult to treat patients.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 146-52

Key words : erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors, sildenafil, vardenafil, tadalafil, new PDE-5 inhibitors, alternative therapeutic approach, centrally acting pharmaceutical agents, gene therapy, stem cells therapy

INTRODUCTION

La dysfonction érectile (DE) est définie comme l'incapacité permanente ou récurrente à obtenir et/ou maintenir une érection suffisante pour permettre un rapport sexuel satisfaisant et cela en considérant que la symptomatologie doit être présente depuis au moins trois mois¹. Par son impact sur la santé physique et psychique, la DE compromet grandement la qualité de vie des patients². L'évolution récente des mentalités pousse de plus en plus d'hommes à parler de ce handicap à leurs médecins. C'est pourquoi, le nombre de patients concernés semble plus élevé que ce qui avait été estimé précédemment. La prévalence varie de 19,2 % à 52 % selon les définitions utilisées et les populations investiguées dans les études épidémiologiques^{2,3}. Le taux d'incidence de la DE était de 26 nouveaux cas par 1.000 hommes par an dans la " *Massachusetts Male Aging Study* " publiée en 2000⁴. Dans une étude néerlandaise plus récente, l'incidence a été mesurée à 28 nouveaux cas par 1.000 hommes et par an pour les DE cliniquement significatives et à 99 quand la DE est simplement définie comme une rigidité réduite⁵. Quand on exclut les causes iatrogènes et psychologiques du tableau diagnostique, il apparaît clairement que la DE est intimement liée aux pathologies cardiovasculaires. Elles partagent les mêmes facteurs de risque à savoir l'hypertension, le diabète, l'obésité, les troubles lipidiques, le tabagisme, l'alcoolisme et la sédentarité. Il est même actuellement recommandé de considérer la DE comme un symptôme précoce de maladie cardiovasculaire^{6,7}. Il est important de garder cette notion à l'esprit car traiter une DE est bien plus que prendre en charge un trouble fonctionnel, c'est surtout commencer à agir sur une pathologie vasculaire globalisée. L'apparition des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) sur le marché des médicaments, il y a maintenant plus de dix ans, a révolutionné la prise en charge de la DE. Ceux-ci ont clairement démontré leur efficacité mais un certain pourcentage de patients ne répondent pas aux traitements conventionnels. C'est pourquoi, de nouvelles modalités d'administration sont en train d'être évaluées et de nouvelles molécules sont développées afin d'augmenter le taux de réponse aux traitements conservateurs. De plus, l'intérêt de ces molécules dans le traitement de l'inflammation et de la dysfonction endothéliale en général est également en cours d'étude.

MESURES GENERALES.

Des modifications dans le style et l'hygiène de vie sont des mesures de base qu'il ne faut pas négliger. L'augmentation des exercices physiques et des périodes de détente accompagnés d'une diminution des responsabilités peut aider à rétablir une fonction sexuelle correcte chez les hommes soumis à des activités trop stressantes au travail ou dans la vie quotidienne⁸. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie améliore les performances sexuelles^{3,9}. De même, il convient d'encourager le patient à arrêter de fumer, de boire de l'alcool de

manière excessive et le cas échéant de stopper l'usage de drogues dites " récréatives ".

Les origines non vasculaires de la DE doivent également être investiguées. Si un problème hormonal est suspecté lors de l'anamnèse ou lors de l'examen physique, des dosages hormonaux appropriés doivent être effectués et un traitement adéquat instauré. Les causes psychologiques comme la dépression ne doivent pas être minimisées. En cas de trouble dépressif, une prise en charge spécialisée est recommandée. Il est important de bien connaître les antécédents et les traitements actuels auxquels le patient est soumis. La consommation de bêta-bloquants, de diurétiques thiazidiques, de clonidine, de spironolactone, de certains antidépresseurs est une cause bien connue de DE et doit être prise en compte et éventuellement modifiée en accord avec les autres intervenants de la santé du patient. Toutes ces simples mesures peuvent améliorer la satisfaction sexuelle du patient et même si elles ne sont pas suffisantes, elles n'en restent pas moins nécessaires.

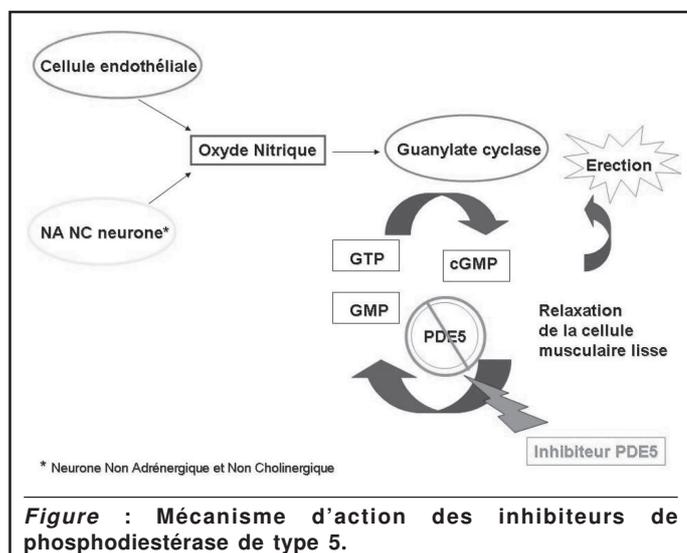
LES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

Le mécanisme physiologique de l'érection débute au niveau des centres supraspinaux où un stimulus sexuel provoque la création d'un influx nerveux qui va cheminer le long de la moelle épinière vers les nerfs périphériques. Les neurones non-adrénergiques et non-cholinergiques des branches nerveuses terminales libèrent de l'oxyde nitrique (NO) qui va diffuser dans les muscles lisses des corps caverneux. Une fois dans les cellules musculaires lisses, le NO stimule l'activité d'une guanylyl cyclase induisant ainsi une augmentation de la production de guanosine monophosphate cyclique (cGMP). L'augmentation de la concentration intracellulaire de cGMP active une protéine kinase G qui va induire la phosphorylation des plusieurs protéines résultant finalement en la diminution de la concentration intracellulaire de calcium et donc en une relaxation des cellules musculaires lisses. Ce relâchement des muscles lisses permet une augmentation du flux sanguin dans les corps caverneux. De plus, le flux sanguin initial augmente les forces de cisaillement au niveau de l'endothélium qui va lui aussi se mettre à produire du NO^{1,10}.

La DE vasculaire résulte de la détérioration de la relaxation musculaire lisse et de l'endothélium et de l'occlusion progressive par l'athérosclérose des artères irriguant les corps caverneux. Ces deux troubles physiologiques sont dus à la présence constante d'un état inflammatoire accompagné d'une augmentation du niveau de stress oxydatif¹¹. Plusieurs études ont déjà démontré que la présence de certains médiateurs de l'inflammation, comme la protéine C-réactive hypersensible, le fibrinogène, le TNF- α ou les interleukines 1 α et 6, est associée à la sévérité de la DE¹²⁻¹⁴. De la même manière, la présence de radicaux libres réduit la concentration de NO qui est alors utilisé pour la conversion des ions superoxydes en peroxynitrite¹⁵. La diminution de la concentration du NO

associée aux effets cytotoxiques du peroxynitrite conduit à une dysfonction endothéliale et donc à une DE.

Les IPDE-5 interviennent dans le mécanisme de relaxation des muscles lisses en inhibant la conversion de cGMP en 5'guanosine monophosphate (5'GMP) (figure). L'augmentation de la biodisponibilité du cGMP en intracellulaire ainsi créée permet d'amplifier la cascade physiologique menant à l'érection.



Le sildénafil est le premier IPDE-5 apparu sur le marché des médicaments en 1998. Le délai avant d'obtenir un effet est d'environ 60 minutes et la durée d'efficacité peut atteindre 12 heures. Il ne doit pas être pris en même temps qu'un repas gras car l'absorption digestive en est ralentie ou diminuée. La plupart des études démontrent un taux de réponse global de 65 % tous patients confondus^{16,17}. Les effets secondaires reconnus, incluant des céphalées, des épisodes de *flushing*, de la congestion nasale, de la dyspepsie, sont assez fréquents (plus de 60 %) mais il semble que cela n'affecte pas réellement la compliance au traitement.

La sélectivité pour la phosphodiesterase de type 5 a été améliorée avec l'apparition du vardénafil¹⁸. Le taux de réponse reporté atteint 80 % pour la dose de 20 mg et la molécule est efficace dès 30 min après l'administration. Le temps de demi-vie est plus court que celui du sildénafil mais la durée d'efficacité peut néanmoins atteindre 8 heures¹⁹. La fréquence et le type d'effets indésirables sont similaires à ceux du sildénafil et, de même, l'absorption est modifiée par la prise d'un repas gras.

Le tadalafil est la molécule la plus puissante en termes d'inhibition de la phosphodiesterase de type 5. Elle est apparue sur le marché européen en 2003, en même temps que le vardénafil. Le pic d'efficacité n'est atteint qu'après 2 heures de l'ingestion mais son efficacité peut durer jusqu'à près de 36 heures grâce à une demi-vie de plus de 17 heures^{20,21}. Le taux de réponse décrit est de 75 % et l'absorption de la molécule n'est pas modifiée par les aliments. Ce temps de demi-vie long permet une certaine flexibilité dans le choix du moment d'ingestion. Une administration de

5 mg de tadalafil quotidiennement rend également possible la dissociation entre la prise du médicament et l'acte sexuel. Cette administration quotidienne est bien tolérée et a montré son efficacité dans plusieurs études prospectives^{22,23}.

Le choix de l'IPDE-5 doit être fait en fonction des caractéristiques cliniques et des attentes de chacun. Aucune des études comparatives réalisées n'a démontré une supériorité d'une molécule sur une autre²⁴⁻²⁶. Les trois IPDE-5 sont généralement bien tolérés et permettent une nette amélioration de la fonction érectile même chez des patients considérés comme difficiles à traiter. Néanmoins, il semble que le tadalafil soit préféré probablement à cause de sa durée de demi-vie plus longue qui permet une plus grande flexibilité dans la prise du médicament.

Plusieurs nouveaux IPDE-5 ont récemment été développés et sont en cours d'évaluation. Le carbonate de lodénafil est un dimère de lodénafil, qui est délivré dans le tube digestif après ingestion par rupture du lien carbonate. Une étude de phase III, prospective, randomisée, en double aveugle contrôlée avec un groupe placebo a récemment été réalisée au Brésil²⁷. 350 hommes souffrant de DE de différentes étiologies ont été randomisés pour recevoir du lodénafil 40 mg, 80 mg ou un placebo pour une durée de 4 semaines. Les résultats ont montré que le lodénafil améliore significativement la fonction érectile avec un taux d'effets secondaires comparable aux autres IPDE-5.

L'avanafil est un inhibiteur ayant une haute sélectivité pour la phosphodiesterase de type 5. L'absorption intestinale rapide permet un délai d'action court avec un taux de réponse allant de 76 à 84 % en fonction de la dose administrée (entre 50 et 300 mg), tout en conservant un profil de tolérance favorable²⁸.

L'udénafil est un IPDE-5 déjà approuvé pour le traitement de la DE en Corée du Sud. Cette molécule comporte des propriétés intéressantes associant une efficacité rapide et une longue demi-vie. Le taux d'effet secondaire reste similaire aux autres IPDE-5. Une étude prospective randomisée multicentrique avec un groupe contrôle placebo a comparé l'efficacité de l'udénafil 100 mg, 200 mg *versus* un placebo chez 167 hommes pendant 12 semaines²⁹. Les résultats ont démontré l'efficacité de l'udénafil sur la DE ainsi qu'une bonne tolérance et une durée d'action de près de 12 heures.

Un dernier IPDE-5 aussi utilisé en Corée du Sud est le microdenafil. Son efficacité dans le traitement de la DE a été démontrée dans une étude prospective avec comparaison à un groupe placebo dans un échantillon de 223 hommes³⁰. Le profil de sécurité reste correct mais le délai d'action et la courte durée d'efficacité en font une alternative décevante.

Même s'il n'existe aucune étude comparative publiée dans la littérature, il semble que les nouveaux IPDE-5 n'offrent pas ou peu d'avantages par rapports

aux molécules déjà disponibles. Il apparaît donc peu probable qu'elles soient efficaces chez les patients ne répondant pas au traitement classique et elles ne seront sans doute pas commercialisées en Europe. Néanmoins, les patients " non-répondeurs " restent un problème difficile à gérer. Un point important à ne pas négliger dans ce cas est l'attention apportée au patient. En effet, il a été démontré que donner des instructions d'utilisation complètes ainsi qu'effectuer une adaptation du dosage pouvait augmenter le taux de réponse³¹⁻³³. Il faut absolument garder à l'esprit que traiter une DE, ce n'est pas seulement prescrire des pilules, c'est surtout prendre en charge un patient dans sa globalité, avec son histoire, ses habitudes sociales, familiales et de couple ainsi qu'avec ses éventuels autres problèmes médicaux.

Les effets potentiels des IPDE-5 sur le système cardiovasculaire ont été récemment revus et détaillés^{34,35}. Le sildenafil est déjà utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et d'autres indications sont en cours d'évaluation³⁶. Les IPDE-5 améliorent la contractilité et le préconditionnement cardiaque, ce qui pourrait amener des effets bénéfiques en cas d'hypertrophie ventriculaire ou d'événement ischémique. La vasodilatation artérielle globale combinée à l'inhibition de la formation d'ions superoxydes ainsi qu'à la réduction de l'inflammation subclinique pourrait être de grand intérêt dans de multiples problèmes vasculaires.

L'effet des IPDE-5 sur les troubles urinaires du bas appareil est aussi en cours d'évaluation. La réduction du stress oxydatif et l'amélioration de la relaxation musculaire lisse pourraient être impliquées³⁷. Plusieurs études ont démontré que l'administration quotidienne de sildenafil, de vardénafil ou de tadalafil augmente de manière significative le score IPSS (*International Prostate Symptom Score*) mais sans amélioration objectivée des paramètres de mictiométrie³⁸⁻⁴². Ces résultats encouragent l'administration de doses quotidiennes d'IPDE-5 chez les patients souffrant de DE et également de troubles urinaires du bas appareil.

THÉRAPIES ALTERNATIVES

Malgré une prise en charge adéquate, certains patients ne répondent jamais au traitement par IPDE-5. Environ 40 % des patients diabétiques et 50 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale et qui souffrent de DE sont susceptibles de ne pas être améliorés par la prise d'IPDE-5⁴³. L'alprostadil (PGE1) est approuvé depuis plus de 20 ans en injection intracaverneuse pour le traitement de la DE et représente le traitement de seconde ligne le plus efficace^{44,45}. Le taux de réponse avoisine les 70 % et les effets secondaires décrits sont la douleur pénienne, des érections prolongées, du priapisme et de la fibrose au niveau des corps caverneux. L'adjonction de papaverine et/ou de phentolamine semble augmenter l'efficacité des injections mais majore également le risque de fibrose. L'administration intra-urétrale

d'alprostadil a également été décrite mais avec moins d'efficacité que l'injection intracaverneuse ; elle n'est pas commercialisée en Belgique. L'association d'IPDE-5 avec la tri-thérapie intracaverneuse peut également être envisagée avant de considérer un traitement chirurgical.

Le traitement par *vacuum* reste une solution purement mécanique acceptable. L'utilisation en association avec un anneau pénien placé à la base de la verge permet une bonne efficacité en termes d'érection mais avec un faible taux de satisfaction étant donné un certain inconfort et un résultat absolument non physiologique⁴⁶. Les effets indésirables comprennent de la douleur, une impossibilité à éjaculer, des pétéchies, des hématomes, des troubles de la sensibilité et des nécroses cutanées ont même été reportées.

Chez les patients chez qui il existe une contre-indication à la prise d'IPDE-5 (traitement par dérivés nitrés), l'apomorphine, un agoniste dopaminergique, a prouvé depuis une dizaine d'années son efficacité pour les DE légères à modérées tout en conservant un profil de sécurité acceptable. Néanmoins, son taux de succès reste inférieur à celui des IPDE-5.

En cas de non réponse définitive au traitement conservateur, il convient à ce stade de recourir à la mise en place d'une prothèse pénienne. Avec un taux de satisfaction de plus de 80 %, les prothèses gonflables, grâce à leur apparence plus naturelle, ont pris l'avantage sur les prothèses semi-rigides⁴⁷.

NOUVELLES APPROCHES

Le transfert de gènes est une technique très prometteuse dans de multiples domaines médicaux. Une étude de phase I réalisée sur 11 hommes souffrant de DE a démontré la sécurité et la bonne tolérance du transfert, dans les cellules musculaires lisses des corps caverneux, d'un plasmide permettant d'augmenter l'expression de canaux Maxi-K⁴⁸. Ces canaux potassiques permettent une hyperpolarisation de la membrane cellulaire entraînant une réduction de l'influx de calcium et donc une relaxation des muscles lisses. D'autres cibles potentielles pour les transferts de gènes ont également été identifiées et sont en cours d'évaluation sur des rongeurs. Il est certain que des recherches supplémentaires, notamment sur l'efficacité, sont nécessaires avant de déterminer clairement l'intérêt pratique de telles techniques.

L'utilisation de cellules souches est une approche très populaire actuellement en recherche fondamentale et la recherche sur la DE n'y déroge pas. Plusieurs études réalisées sur des rongeurs ont démontré que l'injection de cellules souches dérivées de tissus adipeux permettent de récupérer une fonction érectile quand la DE est causée par une hyperlipidémie, du diabète ou provoquée par des lésions nerveuses⁴⁹⁻⁵¹. Malheureusement, il n'existe pas encore de données validées chez l'homme.

Il a récemment été découvert que les récepteurs à la mélanocortine contribuaient à la régulation des fonctions sexuelles chez l'homme. Le bremelanotide est un analogue synthétique de l'hormone stimulant les mélanocytes (α MSH) qui se lie à certains récepteurs de la mélanocortine (MC3R et MC4R) et qui induit une initiation et une facilitation des mécanismes de l'érection au niveau du système nerveux central. Une étude récente randomisée, en double aveugle, avec un groupe contrôle, effectuée dans un échantillon de 342 patients ne répondant pas au traitement par IPDE-5, a démontré que l'administration de 10 mg de bremelanotide en intra-nasal améliorait la fonction érectile chez un tiers des patients⁵². La plupart des effets secondaires incluant des épisodes de *flush*, des sudations profuses, des douleurs lombaires, de la dysgueusie, des céphalées et de la somnolence restent tolérables et modérés. Par contre, les nausées se sont révélées très handicapantes pour certains patients. De plus amples résultats avec d'autres dosages et un recul plus long sont nécessaires avant de définir exactement la place de cette molécule ou d'éventuels autres agonistes dans l'arsenal thérapeutique.

La lithotritie extracorporelle est une technique connue de longue date et efficace pour la fragmentation des lithiases digestives ou urinaires mais qui voit son champ d'application s'élargir depuis peu. En effet, son application à de faibles intensités permettrait d'augmenter l'expression de facteurs de croissance vasculaires ainsi que de leurs récepteurs, induisant de la sorte une néovascularisation. Une étude publiée en 2010 a porté sur 20 hommes, atteints de dysfonction érectile d'origine vasculaire ayant précédemment répondu de manière favorable à l'administration d'IPDE-5, qui ont été inclus pour recevoir un traitement de lithotritie de faible intensité au niveau des corps caverneux 2 fois par semaine pendant 3 semaines⁵³. Les résultats ont montré une amélioration significative du score IIEF concernant la fonction érectile à un mois et à six mois. Ce travail indique une nouvelle approche possible et une étude avec un plus grand échantillon et un groupe contrôle est en cours pour valider ces résultats.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des grands pourvoyeurs de DE iatrogène. Les IPDE-5 ne sont pas toujours efficaces chez ces patients car le problème source se situe au niveau du système nerveux central. Le bupropion, lui, est un antidépresseur à action centrale qui bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine mais sans effet sérotoninergique, ayant un effet positif sur le désir sexuel. Une étude randomisée publiée en 2009 réalisée en double aveugle avec un groupe contrôle sur un échantillon de 234 patients traités par un ISRS et souffrant d'une dysfonction sexuelle a montré une amélioration significative du score IIEF chez les patients recevant 150 mg de bupropion 2 fois par jour⁵⁴. Ces résultats sont très encourageants et d'autres études sont attendues pour les confirmer.

De nombreuses autres actions sur les

mécanismes physiologiques doivent encore être investigués⁵⁵. L'utilisation de molécules activant directement la guanylyl cyclase pourrait permettre de contourner l'étape d'activation par le NO dans la voie physiologique de l'érection. Ce qui pourrait être très intéressant chez les patients atteints de diabète ou après prostatectomie radicale, chez qui la biodisponibilité du NO est réduite. L'inhibition de l'enzyme Rho-kinase, impliquée dans le tonus musculaire lisse des cellules endothéliales pourrait entraîner une vasodilatation des artères au niveau des corps caverneux et ainsi améliorer la fonction érectile. Le nitrite de sodium, donneur de NO et puissant hypotenseur, pourrait être utilisé en injections intracaverneuses pour provoquer une érection immédiate.

CONCLUSION

Il existe un nombre croissant de patients demandeurs d'un traitement pour des troubles de l'érection. Le développement des IPDE-5 a révolutionné la prise en charge de la DE et ces molécules sont actuellement considérées comme le traitement de première ligne pour les DE d'origine vasculaire. Une prise en charge globale correcte avec des informations complètes et des adaptations de dosages s'adaptant au désir et aux attentes de chacun permet de récupérer certains patients initialement non répondeurs au traitement par IPDE-5. Néanmoins, un certain pourcentage de patients restent réfractaires au traitement classique et nécessitent de nouvelles approches. Les nouveaux IPDE-5 ne semblent pas être plus efficaces pour ces patients et les injections intracaverneuses restent considérées comme une thérapie relativement inconfortable. De nombreuses nouvelles molécules et techniques sont actuellement en cours d'évaluation et, de la même manière, un certain nombre de cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées mais avec lesquelles tout le travail de recherche doit encore être réalisé.

Conflicts d'intérêt potentiels

Le Dr Roumeguère est conseiller scientifique pour les firmes Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Eli Lilly, Pfizer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Montorsi F, Adakan G, Becher E *et al.* : Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010 ; 7 : 3572-88
2. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U : Epidemiology of erectile dysfunction : results of the " Cologne Male Survey ". *Int J Impot Res* 2000 ; 12 : 305-11
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB : Impotence and its medical and psychosocial correlates : results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 ; 151 : 54-61

4. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB : Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old : longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000 ; 163 : 460-3
5. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM : Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 ; 17 : 58-62
6. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC : Is Erectile Dysfunction the " Tip of the Iceberg " of a Systemic Vascular Disorder ? *Eur Urol* 2003 ; 44 : 352-4
7. Roumeguère T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC : Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003 ; 44 : 355-9
8. Esposito K, Giugliano F, Maiorino MI, Giugliano D : Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 ; 7 : 2338-45
9. Seftel AD, Sun P, Swindle R : The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004 ; 171 : 2341-5
10. Andersson KE : Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001 ; 53 : 417-50
11. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C : Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease : common links. *Eur Urol* 2007 ; 52 : 1590-600
12. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS *et al.* : Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003 ; 15 : 231-6
13. Sullivan ME, Miller MA, Bell CR *et al.* : Fibrinogen, lipoprotein(a) and lipids in patients with erectile dysfunction. *Int Angiol* 2001 ; 20 : 195-9
14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N *et al.* : Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 2640-8
15. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK *et al.* : Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl* 2006 ; 27 : 335-47
16. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM : Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. *J Urol* 1999 ; 162 : 722-5
17. McMahon CG, Samali R, Johnson H : Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 2000 ; 164 : 1192-6
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 ; 13 : 192-9
19. Porst H, Sharlip ID, Hatzichristou D *et al.* : Vardenafil Study Group Extended duration of efficacy of vardenafil when taken 8 hours before intercourse : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2006 ; 50 : 1086-94
20. 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 : 1332-6
21. Hatzichristou D, Vardi Y, Papp G, Pushkar D, Basson BR, Kopernicky V : Effect of tadalafil on sexual timing behavior patterns in men with erectile dysfunction : integrated analysis of randomized, placebo controlled trials. *J Urol* 2005 ; 174 : 1356-9
22. Porst H, Giuliano F, Glina S *et al.* : Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction : results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006 ; 50 : 351-9
23. Seftel A, Goldfischer E, Kim ED, Dula E, Zeigler H, Burns P : Onset of efficacy of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction : a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2011 ; 185 : 243-8
24. Eardley I, Mirone V, Montorsi F *et al.* : An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005 ; 96 : 1323-32
25. Martin-Morales A, Haro JM, Beardsworth A, Bertsch J, Kontodimas S ; EDOS Group : Therapeutic effectiveness and patient satisfaction after 6 months of treatment with tadalafil, sildenafil, and vardenafil : results from the erectile dysfunction observational study (EDOS). *Eur Urol* 2007 ; 51 : 541-50
26. Tolrà JR, Campaña JM, Ciutat LF, Miranda EF : Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. *J Sex Med* 2006 ; 3 : 901-9
27. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB *et al.* : Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction : a phase III clinical trial. *J Sex Med* 2010 ; 7 : 1928-36
28. Palit V, Eardley I : An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2010 ; 7 : 603-9
29. Paick JS, Kim SW, Yang DY *et al.* : The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008 ; 5 : 946-53
30. Paick JS, Ahn TY, Choi HK *et al.* : Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008 ; 5 : 2672-80
31. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A *et al.* : Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up : a study on 100 non-responders. *Eur Urol* 2005 ; 47 : 518-22
32. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D : Treatment strategy for " non-responders " to tadalafil and vardenafil : a real-life study. *Eur Urol* 2006 ; 50 : 126-32
33. Roumeguère T, Verheyden B, Arver S, Bitton A, Belger M, Schmitt H : Therapeutic response after first month of tadalafil treatment predicts 12 months treatment continuation in patients with erectile dysfunction : results from the DETECT study. *J Sex Med* 2008 ; 5 : 1708-19
34. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D : Phosphodiesterase type 5 inhibitors : the day after. *Eur Urol* 2007 ; 51 : 75-88
35. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C : Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2009 ; 6 : 658-74
36. Galìè N, Ghofrani HA, Torbicki A *et al.* ; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group : Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2148-57

37. Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Schulman C, Vanhaeverbeek M, Wespes E : Is there a rationale for the chronic use of phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia ?
BJU Int 2009 ; 104 : 511-7
38. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G : Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia : a randomized, double-blind trial.
J Urol 2007 ; 177 : 1071-7
39. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E : A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.
Eur Urol 2008 ; 53 : 1236-44
40. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC *et al.* : Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2007 ; 177 : 1401-7
41. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L : Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia : a dose finding study. J Urol 2008 ; 180 : 1228-34
42. Porst H, McVary KT, Montorsi F *et al.* : Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia.
Eur Urol 2009 ; 56 : 727-35
43. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH : Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res 1998 ; 10 : 69-73
44. Porst H : The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure : a survey of worldwide experience. J Urol 1996 ; 155 : 802-15
45. Linet OI, Ogrinc FG : Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996 ; 334 : 873-7
46. Levine LA, Dimitriou RJ : Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction.
Urol Clin North Am 2001 ; 28 : 335-41
47. Wilson SK : Penile prostheses for the treatment for erectile dysfunction. J Sex Med 2010 ; 7 : 2297-8
48. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G : Plasmid-based gene transfer for treatment of erectile dysfunction and overactive bladder : results of a phase I trial.
Isr Med Assoc J 2007 ; 9 : 143-6
49. Albersen M, Fandel TM, Lin G *et al.* : Injections of adipose tissue-derived stem cells and stem cell lysate improve recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury.
J Sex Med 2010 ; 7 : 3331-40
50. Huang YC, Ning H, Shindel AW *et al.* : The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model.
J Sex Med 2010 ; 7 : 1391-400
51. Garcia MM, Fandel TM, Lin G *et al.* : Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. J Sex Med 2010 ; 7 : 89-98
52. Safarinejad MR, Hosseini SY : Salvage of sildenafil failures with bremelanotide : a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol 2008 ; 179 : 1066-71
53. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I : Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function ? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol 2010 ; 58 : 243-8
54. Safarinejad MR : The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor : a double-blind placebo-controlled and randomized study. BJU Int 2010 ; 106 : 840-7
55. Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ : A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. Adv Pharmacol Sci 2010 ; 2010 : pii : 730861

Correspondance et tirés à part :

T. ROUMEGUERE
Hôpital Erasme
Service d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : thierry.roumeguere@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 25 octobre 2011 ; accepté dans sa version définitive le 17 février 2012.