

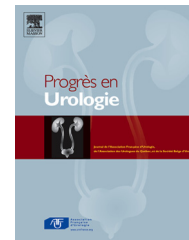


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Les médicaments de la médecine sexuelle



Drugs for sexual medicine

**G. Karsenty^{a,b,*}, F. Marcelli^c, R. Geoffroy^c,
E. Huygues^d, J.-M. Rigot^c, S. Droupy^e, C. Bastide^{a,f},
L. Guy^g, F. Bruyère^h**

^a Aix-Marseille université, 13284 Marseille, France

^b Urologie et transplantation rénale, hôpital de La Conception, AP–HM, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05, France

^c Andrologie, hôpital Calmette, CHRU de Lille, boulevard Pr-Jules-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^d Urologie andrologie et transplantation rénale, hôpital Rangueil, CHRU de Toulouse, 1, avenue Pr-Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

^e Faculté de médecine de Nîmes, urologie, groupe hospitalier Carêmeau, place Pr-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

^f Urologie, hôpital Nord, AP–HM, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

^g Urologie, CHU Gabriel-Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^h Urologie, CHRU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France

Reçu le 18 septembre 2013 ; accepté le 18 septembre 2013

MOTS CLÉS

Dysfonction érectile ;
Éjaculation
prématurée ;
IPDE5 ;
Testostérone ;
Déficit androgénique

Résumé

Objectif. – Décrire les médicaments efficaces en médecine sexuelle.

Méthode. – Recherche bibliographique (NLM outil PubMed) centrée sur le mode d'action, l'efficacité et les effets indésirables des classes concernées complétée par recherche sur les sites de l'HAS et de l'ANSM.

Résultats. – Les IPDE5 et l'alprostadil intracaverneux sont les deux médicaments de première et deuxième ligne efficace pour la dysfonction érectile. L'éjaculation prématurée a désormais un traitement spécifique avec l'obtention de l'AMM pour la dapoxetine. La supplémentation androgénique est efficace sur les troubles du désir au cours des hypogonadismes d'autant plus que la testostéronémie initiale est basse. Les dysfonctions sexuelles féminines n'ont pas bénéficié d'avancées comparables bien que des pistes pharmacologiques crédibles arrivent au stade de l'évaluation clinique de phase III.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : gilles.karsenty@ap-hm.fr, marietgilles@free.fr (G. Karsenty).

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Premature
ejaculation;
5PDIs;
Testosterone;
Testosterone
deficiency

Conclusion. – Le médicament est un des outils thérapeutiques dont dispose la médecine sexuelle. Malgré des avancées spectaculaires telles que l'avènement des IPDE5 dans la dysfonction érectile, le retard accumulé dans la connaissance de la physiologie, la physiopathologie et la pharmacologie des fonctions sexuelles limite encore ses possibilités en particulier chez la femme.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Aim. – To describe drugs used in sexual medicine.

Method. – Pubmed search for efficacy, mode of action and side effects for each molecule. Additional data were searched from the French regulatory agencies web sites (HAS and ANSM).

Results. – 5PDIs and intracavernous injection of alprostadil are first- and second-line therapies of erectile dysfunction. Dapoxetine is the first specific and approved treatment of premature ejaculation. Androgene supplementation improves sexual desire among patient with hypogonadism as much as initial serum testosterone levels are low. Female sexual dysfunctions pharmacology is to date less developed, although candidate drugs reach phase III clinical studies.

Conclusion. – Pharmacology is one but not the only therapeutic avenue in sexual medicine. Despite real breakthrough such as 5PDIs for erectile dysfunction, incomplete knowledge and understanding of physiology, pathophysiology and pharmacology of human sexual function reduces its development particularly for women.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

La médecine sexuelle a fait l'objet du rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie en 2012 [1]. On retiendra 4 idées développées dans cet état de l'art justifiant (excusant) qu'un article (un seulement) soit dédié à la pharmacologie de ce vaste domaine :

- l'urologie a un rôle clef en médecine sexuelle, par sa nature médicochirurgicale notre spécialité concentre les compétences pour manipuler une partie importante des outils thérapeutiques efficaces dans ce domaine ;
- c'est une avancée pharmacologique, l'arrivée du Viagra®, qualifiée par le Pr Alain Jardin de « pierre blanche dans l'histoire de la médecine sexuelle » [2] qui a mobilisé les urologues, pour compléter leurs connaissances en médecine sexuelle ;
- le retard de développement des connaissances en médecine sexuelle, particulièrement en physiologie, physiopathologie et pharmacologie, contraste avec une demande croissante de la part des patients ;
- la pharmacopée de la médecine sexuelle féminine n'a pas connu d'avancée majeure comparable à l'avènement des IPDE5 pour les hommes.

Cet article propose une revue de l'efficacité et de la tolérance des médicaments des principales dysfonctions sexuelles masculines (dysfonction érectile, éjaculation précoce, absente ou rétrograde, manifestations sexuelles des déficits androgéniques). Faute de molécule ayant obtenu l'AMM pour le traitement de dysfonctions sexuelles féminines (le patch de substitution androgénique chez la femme vient d'être retiré du marché français), seul un paragraphe présente les principales pistes pharmacologiques dans ce domaine « en jachère » de la médecine sexuelle, et renvoi à la lecture des 3 articles du rapport

2012 sur la médecine sexuelle concernant les troubles du désir [3], de l'excitation [4] et de l'orgasme [5] chez la femme.

Méthode

La base de donnée de la National Library of Medicine (NLM, Bethesda, États-Unis) a été interrogée (outil PubMed). Les mots clefs « nom de classe thérapeutique » ont été successivement croisés (AND) avec les mots « sexual dysfunction », « efficacy », « side effect », « complication ». Les revues et méta-analyses datant de moins de 3 ans, en langue anglaise ou française, ont été sélectionnées. La bibliographie des articles sélectionnés a été examinée pour chaque classe afin d'y trouver des articles complémentaires concernant le mode d'action, l'efficacité dans des sous-groupes spécifiques de patients et les effets indésirables (EI). Seules les molécules disponibles sur le marché français ont été retenues en limitant à celles disposant d'une AMM ou en cours de dépôts d'AMM pour une indication concernant une dysfonction sexuelle. Les sites de l'HAS et de l'ANSM ont été consultés à la recherche des niveaux de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Une synthèse pour chaque classe concernant le mode d'action, l'efficacité et les EI a été établie à partir de ces sources par un coauteur expert, toutes les synthèses ont été revues et compilées par un même relecteur (G.K.).

Traitements médicamenteux de la dysfonction érectile (DE)

La DE est définie par l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant. Des traitements oraux utilisés en

première intention chez la majorité des patients (la yohimbine, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 [iPDE5]) et des traitements locaux utilisés en deuxième intention ou troisième intention (injections intracaverneuses de prostaglandine E1 [PGE1] ou de papavérine, gel intra-urétral de PGE1) sont disponibles [6]. L'algorithme proposé en 2013 par l'ISSM situe la place désormais majeure de la pharmacologie dans la prise en charge de la DE (Fig. 1).

La yohimbine

Yocora® ou Yohimbine Houdé® (15 à 20 mg/j en 2 à 3 prises quotidiennes, non remboursé) ont une AMM pour le « traitement d'appoint de l'insuffisance érectile masculine », ce traitement oral était le plus prescrit jusqu'à l'arrivée des iPDE5 (il n'y a ni SMR ni ASMR pour la yohimbine).

Mode d'action

La yohimbine (YO) alcaloïde dérivé de l'écorce du yohimbe (arbre ouest africain, *Pausinystalia Yohimbe*) est un antagoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques. L'effet des alpha-2 bloquant sur l'érection serait central (blocage d'influx inhibiteurs) et périphérique (vasodilatation des artères cavernueuses, interaction avec le métabolisme du NO) [7,8].

Efficacité

Ernst en 1998 analysait les 7 études contrôlées testant l'efficacité dans la DE de YO contre placebo et concluait à une supériorité de YO (OR 3,85 IC95 6,6–2,2; total de 419 patients, DE organique ou non), aucune de ces études n'utilisait l'IIEF, le Sexual Encounter Profile ou la General Assessment Question pour évaluer les résultats [9]. L'AUA ne recommande pas l'usage de YO du fait de l'insuffisance de preuve [10], en revanche l'International Society of Sexual Medicine retient avec prudence (« si YO a une action sur la DE ») en 2013 un grade 3 de recommandation pour YO dans la DE non organique [8].

Sécurité

Les effets secondaires de YO sont : anxiété, nausée, agitation, insomnie, tachycardie, palpitations, diarrhée et symptômes maniaques. Un angor instable ou un infarctus récent, une HTA difficile non équilibrée ou à l'inverse une hypotension sont à considérer comme des contre-indications, en cas de « maladie psychiatrique » YO est déconseillée.

Les iPDE5

Le premier inhibiteur de la phosphodiétérase de type 5 (iPDE5) mis sur le marché fut, en 1998, le sildenafil citrate sous le nom commercial de Viagra®. Les iPDE5 sont aujourd'hui le traitement de première intention de la dysfonction érectile (DE) [8]. En France, ces médicaments (Tableau 1) ne sont remboursés dans aucune indication de DE par l'Assurance maladie bien qu'un service médical rendu important ait été reconnu et un avis favorable pour un remboursement à 35 % proposé par la HAS dans des indications spécifiques (dysfonction érectile dans le cadre de para- et tétraplégie, traumatisme du bassin, séquelles de chirurgie et de radiothérapie abdominopelvienne, séquelles de priapisme, neuropathie diabétique, sclérose en plaque). Le Viagra® a été génériqué en France en 2013 où plus de

700 000 patients sont traités par un iPDE5 et la prescription pour la DE est majoritairement réalisée par des médecins généralistes. Tadalafil 2,5 et 5 mg en prise continue a l'AMM dans le traitement SUBA lié à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte (cf. Médicaments de l'urètre); il n'est pas remboursé non plus dans cette indication. Les iPDE5 ne sont pas indiqués dans les troubles sexuels de la femme [11]. Tadalafil 20 mg (Adcirca®) et sildenafil 20 mg (Revatio®) sont enregistrés dans le traitement de l'HTAP stade II et III et remboursés par l'Assurance maladie dans le cadre de la prescription hospitalière.

Mode d'action

Tous les iPDE5 autorisés ont le même mode/site d'action : ils inhibent de façon compétitive l'enzyme PDE5, bloquant ainsi le clivage de sa substance cible physiologique, le 3'5'-GMPc (guanosine monophosphate cyclique). L'enzyme PDE5 se trouve en concentrations élevées dans l'ensemble du système uro-génital et surtout dans les corps caverneux. Après une stimulation sexuelle requise pour que les iPDE5 soient efficaces (ce sont des facilitateurs et non des inducteurs de l'érection), les inhibiteurs de PDE5 élèvent les concentrations de 3'5'-cGMP au-dessus du niveau de seuil qui est nécessaire pour déclencher l'érection. Ce mécanisme fonctionne dans la majorité des étiologies de DE, sauf celles dans lesquelles de graves lésions des nerfs caverneux parasympathiques empêchent la libération de NO, l'activation de la guanylate cyclase et la formation de 3'5'-cGMP, comme par exemple après une chirurgie des cancers pelviens avec résection bilatérale des nerfs caverneux ou de maladies graves avec neuropathie autonome comme le diabète [8] (Fig. 2).

Efficacité des iPDE5 dans la DE de l'homme adulte

L'efficacité des différents iPDE5 pour améliorer la DE est démontrée avec un niveau de preuve élevé dans toutes les sous-populations (sans étiologie, vasculaire, diabétique, prostatectomisé avec conservation des bandelettes neurovasculaires [CBNV], blessé médullaire). Elle est cependant moindre chez les prostatectomisés sans CBNV et chez les diabétiques avec neuropathie sévère (Tableaux 2 et 3) [8,12–17]. D'autres domaines de la sexualité que l'érection sont améliorés : l'orgasme, la satisfaction générale vis-à-vis de la sexualité, la qualité de vie et les symptômes dépressifs [18]. La satisfaction et l'intérêt pour la sexualité de la partenaire sont également améliorés [19]. Les iPDE5 sont recommandés en première intention dans la DE par l'EAU, l'AUA et l'ISSM [8,10,20].

L'efficacité des formes en prise quotidienne est comparable à celle des formes prises à la demande [21–23]. Les études de préférences sponsorisées par les laboratoires ou indépendantes donnent toutes une préférence au tadalafil en raison de sa plus longue durée d'action et de la possibilité de rapports sexuels non programmés plus spontanés pour l'homme et sa partenaire [24]. L'efficacité se maintient au moins 2 ans sans tachyphylaxie, en revanche l'arrêt du traitement après un an de traitement est suivi d'un retour à l'état antérieur pour la majorité des patients souffrant de DE [8,25].

D'une manière générale, la dose recommandée pour débuter le traitement est de 10 mg pour le tadalafil et le vardenafil et de 50 mg pour le sildenafil. La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour.

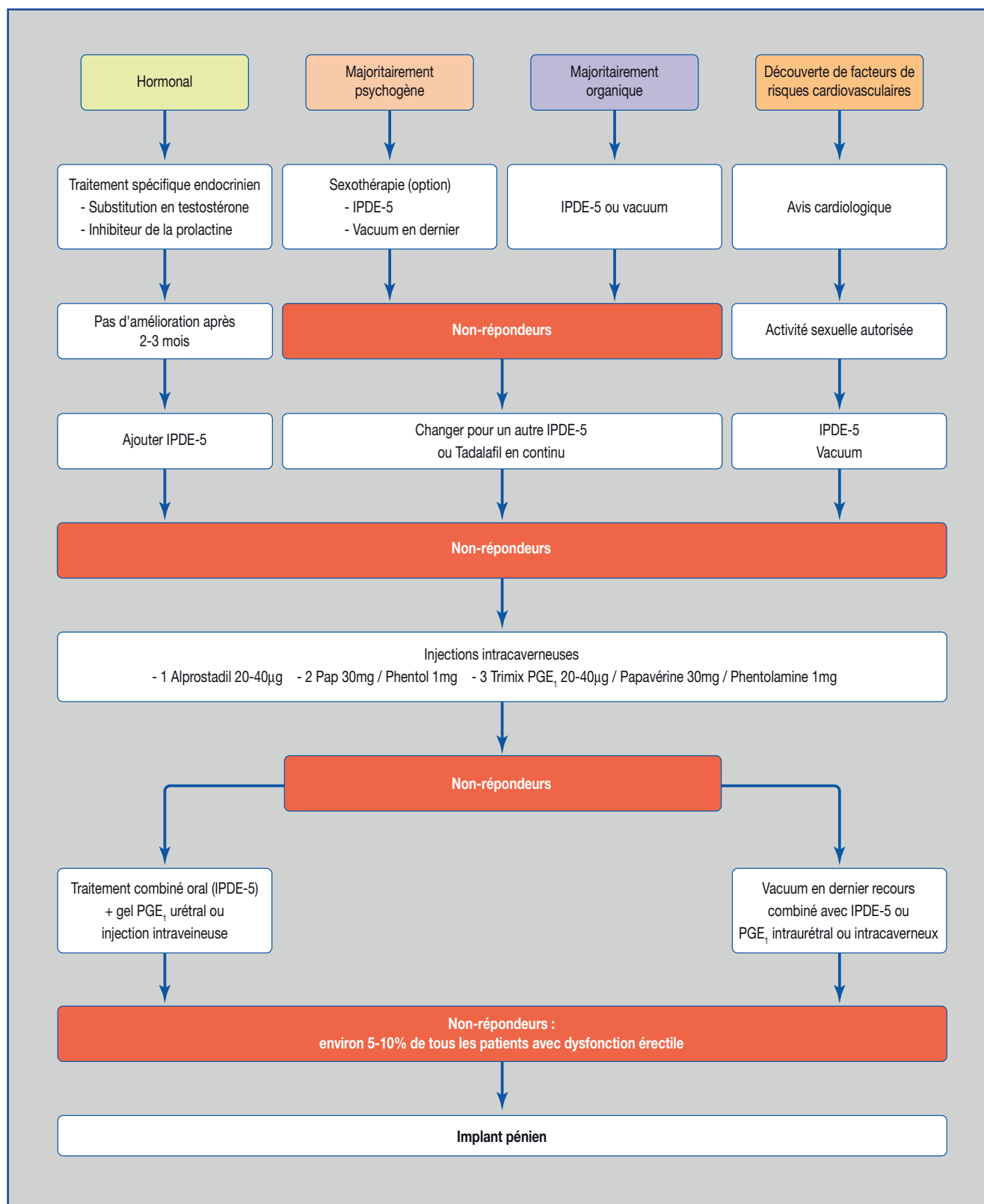


Figure 1. Stratégie thérapeutique dans la dysfonction érectile.

D'après Porst et al. SOP conservative treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10(1):130–71 [8].

Tableau 1 Les IPDE5 en France en 2013.

DCI	Nom commercial	SMR/ASMR	Prix (2013)	Remboursement
Sildenafil citrate 25, 50 et 100 mg	Viagra®	Important/-	5 à 10 euros/comprimé	Non
Vardenafil 10, 10 Orodispersible, 20 mg	Levitra®	Important/V (par rapport au Sildenafil)	5 à 10 euros/comprimé	Non
Tadalafil 2,5, 5, 10 et 20 mg	Cialis®	Important/V (par rapport au sildenafil)	5 à 10 euros/comprimé (10 et 20 mg) 70 à 100 euros la boîte de 28 cp à 5 mg	Non

DCI : dénomination commune internationale ; SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu.

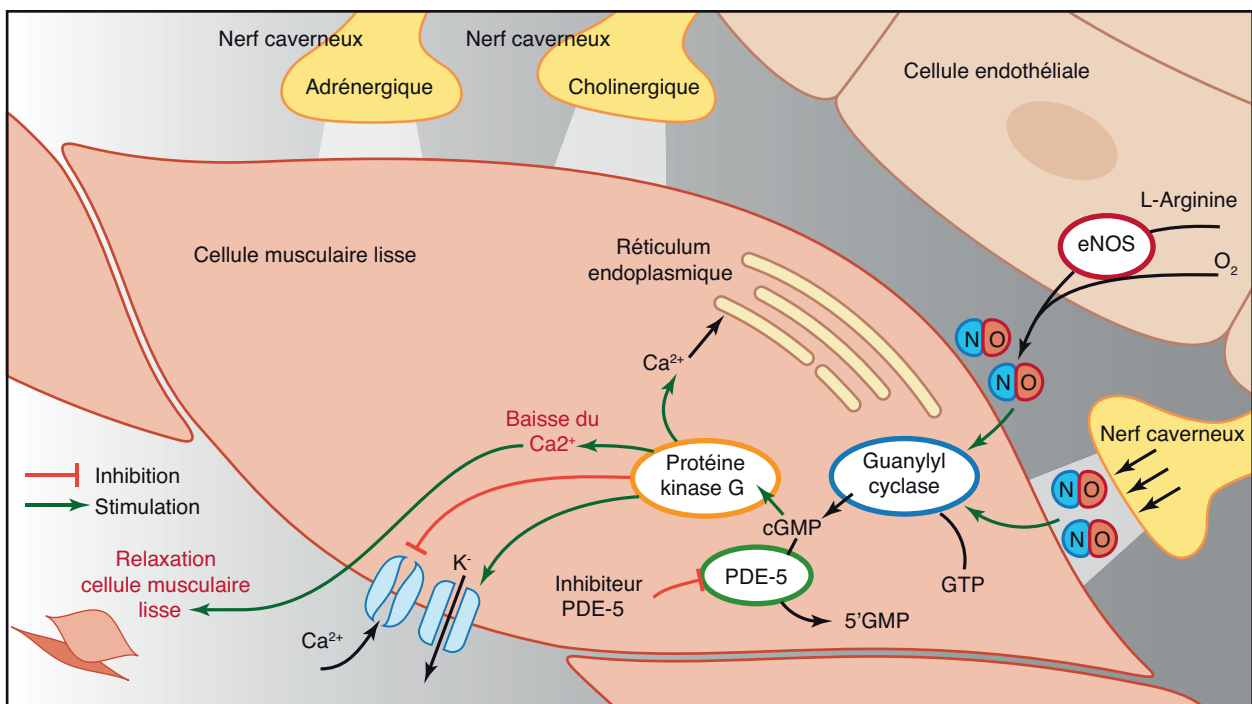


Figure 2. Mode d'action des inhibiteurs de la phosphodiésterase (iPDE5).
D'après : Lue T. N Engl J Med 2000;342:1802-13.

Tableau 2 Pharmacocinétique et taux de succès des iPDE5 à la demande aux dosages maximum autorisés.

Médicament	Début d'efficacité (min)			T _{1/2} (heures)	Durée d'efficacité heures (% succès)
	T _{max} (min)	Le plus tôt	> 50% de patients répondeurs		
Sildenafil 100 mg	70 (30-120)	14	20	3,82 ± 0,84	8 (85)
Tadalafil 20 mg	120 (30-720)	16	30	17,5	36 (60)
Vardenafil 20 mg	40 (15-180)	11	25	3,94 ± 1,31	8 (69)

T_{max} : temps nécessaire pour l'obtention de la concentration maximale (C_{max}) ; T_{1/2} : demi-vie.
Les IPDE5 doivent donc être pris 30 à 60 minutes avant l'activité sexuelle prévue, pendant (tadalafil, vardenafil) ou à distance des repas (sildenafil).

Tableau 3 Efficacité des trois iPDE5 en prise à la demande, évalués au cours d'études cliniques multicentriques contrôlées.

Population	Sildenafil/Placebo		Tadalafil/Placebo			Vardenafil/Placebo		
	GAQ (%)	SEP2/3 (%)	GAC (%)	SEP2 (%)	SEP3 (%)	GAC (%)	SEP2 (%)	SEP3 (%)
Globale	82/24 n = 1600–1787	66/20	81/35 n = 1112	NR	75/32	80/30 n = 601 85/28 n = 804	NR 81/52	75/39 67/33
Diabète	56/10 n = 268	48/12	64/25 n = 216	57/30	48/20	72/13 n = 462	64/36	54/23
Prostatectomie (préservation nerveuse bilat.)	Pas d'étude multicentrique contrôlée		62/23 n = 303	54/32	41/19	65/13 n = 427	48/32	37/10

D'après Porst et al. SOP conservative treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10(1):130–71 [8].
Évaluation de l'efficacité par la mesure du pourcentage de réponse « OUI » aux questions :
GAQ : « Le traitement que vous avez suivi durant cette étude améliore-t-il votre érection ? »
SEP 2 = Sexual Encounter profile Question 2 : « Avez-vous pu insérer votre pénis dans le vagin de votre partenaire ? »
SEP 3 = Sexual Encounter Profile Question 3 : « Votre érection a-t-elle duré assez longtemps pour avoir un rapport réussi ? »

Chez les patients pour lesquels la dose initiale ne produit pas un effet suffisant, une dose de 20 mg pour tadalafil et vardenafil (10 mg de vardenafil orodispersible équivaut à 14 mg de vardenafil standard) et de 100 mg pour sildenafil est préconisée. On considérera un patient comme non-répondeur après quatre essais successifs de la dose maximale tolérée du médicament, dans les conditions préconisées d'utilisation (repas, alcool, médicaments concomitants, stimulation sexuelle suffisante) ne permettant un rapport satisfaisant [8].

Chez les patients qui ont un usage fréquent (au moins deux fois par semaine) ou ne souhaitent pas anticiper les rapports sexuels par la prise d'un comprimé à la demande, la prise d'un comprimé par jour de tadalafil 5 mg ou 2,5 mg (en fonction de l'efficacité et de la tolérance) doit être envisagée car elle diminue la fréquence des effets secondaires et permet plus de souplesse d'utilisation et de spontanéité. La décision dépendant du choix du patient et de l'avis du médecin [21–23]. Le tadalafil 10 mg et 20 mg ne sont pas recommandés pour une utilisation quotidienne prolongée.

Malgré l'efficacité et la facilité de prise des IPDE5, le taux d'abandon du traitement est élevé de 45 à 78 % après 6 à 24 mois presque comparable à celui des injections intracaverneuses. Le délai moyen d'abandon est plus long avec le tadalafil qu'avec le sildenafil (130 à 160 jours vs 68) sans différence entre prise quotidienne ou à la demande du tadalafil [26,27]. Les raisons invoquées sont l'efficacité en deçà des attentes (42 %), le coût élevé (37 %), la perte d'intérêt pour la sexualité (30 %), honte d'acheter le médicament (28 %), réticences des partenaires (14 %) et les effets secondaires (11 %) [8].

En présence d'une DE et d'un déficit androgénique avec testostéronémie < seuil de 8–10 nmol/L, une supplémentation androgénique est indiquée en cas de réponse insuffisante et l'association à un IPDE 5 est recommandée. Cette association peut transformer un non-répondeur

aux IPDE5 en répondeur. Un traitement combiné associant les IPDE5 aux injections intracaverneuses est proposé en troisième ligne après échec des IPDE5 et des injections intracaverneuses dans l'algorithme de l'ISSM [8] et permettrait de récupérer 47 % des non-répondeurs aux 2 monothérapies (sildenafil et trimix) [28]. Une association de gel intra-urétral d'alprostadil (Muse® 1000 et 500 µg) et de 100 mg de sildenafil permettait dans 2 études d'améliorer le résultat insuffisant obtenu avec chacune des monothérapies [29,30].

El et risque des IPDE5

Les maux de tête, bouffées de chaleur, la dyspepsie et la rhinite sont les effets secondaires typiques des trois inhibiteurs de la PDE5. Les dorsalgies et les myalgies sont plus fréquentes avec le tadalafil. En revanche, les troubles de la vision des couleurs sont presque exclusivement observés avec le sildenafil en raison de son inhibition partielle de la PDE6 de la rétine, impliquée dans la sensibilité à la lumière et la discrimination des couleurs (Tableau 4). La prise quotidienne semble diminuer l'importance et la fréquence des effets indésirables en diminuant la concentration du médicament. Certains effets indésirables semblent s'atténuer avec le temps. Pour un patient donné, le profil de tolérance peut être différent d'un iPDE5 à l'autre [8].

Risque cardiaque. Tous les essais ont démontré que le risque d'infarctus du myocarde et de décès pour 100 patients-années chez les personnes exposées aux inhibiteurs de la PDE5 n'était pas supérieur à celui observé sous placebo. En outre, plusieurs études chez les patients atteints de coronaropathie ont été en mesure de confirmer que des inhibiteurs de PDE5 n'ont pas d'effet néfaste sur la sécurité cardiovasculaire, un constat qui s'applique également aux patients utilisant des agents antihypertenseurs. En outre, de nombreux patients qui reçoivent actuellement des dérivés nitrés peuvent arrêter leur consommation après l'avis d'un cardiologue, sans éprouver d'effets indésirables

Tableau 4 Effets secondaires supérieurs à 2 % des 3 IPDE5.

Effet indésirable	Sildenafil (n = 5918) (%)	Vardenafil (n = 2203) (%)	Tadalafil (n = 804) (%)
Céphalée	14,6	14,5	14
Flush	14,1	11,1	4
Dyspepsie	6,2	3,7	10
Rhinite	2,6	9,2	5
Douleur dorsale	0	0	6
Trouble vision des couleurs	5,2	0	0

D'après Porst et al. SOP conservative treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10(1):130–71 [8].

cardiovasculaires, permettant l'utilisation ultérieure d'un inhibiteur de la PDE5.

L'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou des donneurs de NO (molsidomine, nicorandil et autres) et d'inhibiteurs de la PDE5 est absolument contre-indiquée en raison du danger d'hypotension potentiellement fatale.

Les iPDE5 ne doivent pas être utilisés chez :

- les hommes atteints de maladie cardiaque et pour qui l'activité sexuelle et physique est déconseillée (patients incapables de monter deux étages sans s'arrêter) ;
- les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours ;
- les patients souffrant d'angor instable ou présentant des douleurs angineuses pendant les rapports sexuels ;
- les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque supérieure ou égale à la classe 2 de la classification New York Heart Association (NYHA) au cours des 6 derniers mois ;
- les patients présentant des troubles du rythme non contrôlés, une hypotension artérielle (< 90/50 mmHg) ou une hypertension artérielle non contrôlée ;
- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois [8].

Risque oculaire. Les iPDE5 sont contre-indiqués chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN). Malgré l'absence d'un lien avéré entre l'utilisation d'inhibiteurs PDE5 et les troubles oculaires graves, les médecins doivent continuer de conseiller aux patients d'arrêter l'utilisation d'un inhibiteur de la PDE5 et consulter immédiatement un médecin en cas d'une perte soudaine de la vision comme une mesure de sécurité [8].

Précaution dans les populations particulières. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'homme âgé, diabétique, insuffisant rénal léger à modéré. En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, les doses maximales recommandées sont 10 mg pour tadalafil et vardenafil, 50 mg pour sildenafil en traitement à la demande. La prise quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique. Chez le transplanté rénal, le sildenafil est un inhibiteur modéré du cytochrome P450 CYP 3A4 qui métabolise le tacrolimus et la cyclosporine A. À 100 mg, il n'entraîne pas de perturbation des taux sériques. En revanche, le tacrolimus augmente de 45 % la concentration plasmatique du sildenafil et multiplie par 2 sa demi-vie. Il est donc conseillé

de ne pas dépasser 50 mg de sildenafil en cas d'association avec le tacrolimus. Il n'y a pas de donnée disponible avec le tadalafil et aucune interaction n'a été décrite entre le vardenafil et les immunosuppresseurs [31].

Agents vasoactifs locaux : Prostaglandine E1 (PGE1 ou Alprostadil)

Auto-injectées dans les corps caverneux (PGE1) ou instillées dans l'urètre sous forme de gel (PGE1), cette famille de molécules est le traitement pharmacologique de deuxième ligne de la DE disponibles sur le marché français (Tableau 5). Seule la PGE1 (Alprostadil EDEX® ou Caverject®) fait l'objet d'une AMM dans le traitement de la DE. Elle est remboursée à 35 % sous certaines conditions d'étiologie (Tableau 6). La papavérine utilisée avant l'avènement des PGE1 ne peut être recommandée en première intention et relève d'une prescription hors AMM de même que le moxisylyte, la chlorpromazine, la phentolamine, le vasoactif intestinal peptide (VIP). L'usage de ces molécules hors AMM, seules ou combinées (Papavérine/phentolamine - Bimix, PGE1/papavérine/phentolamine - Trimix, VIP/phentolamine), peut se discuter au cas par cas en situation de recours des échecs d'injections intracaverneuses de PGE1 dans des équipes expertes.

Mode d'action

La PGE1 induit localement une relaxation du muscle lisse caverneux par 4 voies. Fixation au récepteur des prostaglandines E qui active l'adénylate cyclase et augmente l'AMPc intracaverneux. Activation de canaux K et changement du flux calcique transmembranaire. Inhibition de la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques et suppression de la sécrétion d'angiotensine II par le tissu caverneux.

Efficacité

L'injection intra-urétrale (IIU) d'un gel d'alprostadil (Muse®) est disponible depuis 1994. Bien que son efficacité contre placebo ait été démontrée, elle est inférieure à celle des IPDE5 et de l'injection intracaverneuse (IIC) du même principe actif (27 à 53 % de réponse positive versus 66 à 89 %) [32]. Le taux d'abandon du traitement est élevé de 57 à 75 % à 3 et 15 mois [33]. Pour l'ISSM, l'IIU d'alprostadil a une indication de niche optionnelle chez les patients avec lésions de l'innervation autonome pénienne (prostatectomie, trauma) non-répondeurs des IPDE5 ou en combinaison des IPDE5 chez les faibles répondeurs. L'autre indication rare étant le syndrome du gland froid après prothèse pénienne [8].

Tableau 5 Traitements locaux de la dysfonction érectile.

Voie d'administration	DCI ^a	Nom commercial	SMR/ASMR	Prix	Remboursement
Intracaverneuse	Alprostadil (PGE1)	EDEX	Modéré	23,80	30 % si indications spécifiques ^a
		10 µg/20 µg Caverject dual	20/10/2010 Modéré	23,80	
Urétrale	Alprostadil (PGE1)	Muse	26/09/2007		Non

^a cf. [Tableau 6](#).

Les IIC d'alprostadil utilisées à des doses de 10 à 20 µg (5 à 40 µg mais AMM France 20 µg max) ont un taux de succès supérieur à 70 % chez les non-répondeurs au IPDE5 avec une amélioration de la qualité de vie, de l'estime de soi et la relation avec la partenaire [8,34]. Une amélioration des érections spontanées est rapportée dans 37 à 80 % des cas par les patients pratiquant les IIC, bien qu'une minorité d'entre eux puisse arrêter complètement le traitement [35]. Malgré cette efficacité, le taux d'abandon du traitement est élevé de 55 % à 67 % à 18 et 48 mois. Les raisons invoquées seraient plus subjectives qu'objectivement liées à des effets indésirables. Le besoin de réaliser les injections, leur caractère non naturel nécessitant une programmation, est vécu comme insatisfaisant et réduit la motivation pour la sexualité [36].

Les non-répondeurs aux IIC d'alprostadil ont une prévalence plus élevée de testostéronémie basse, de signes d'hypogonadisme et un risque accru d'événement cardiovasculaire majeur (HR 2,74) [37] renforçant la notion de DE sentinelle de la maladie endothéliale.

La dose efficace d'alprostadil dépend de(s) étiologie(s) de l'DE et de la capacité résiduelle de relaxation du tissu caverneux. Les étiologies neurologiques en particulier les blessés médullaires sont sensibles à de plus faibles doses. Les risques de priapisme et d'érection douloureuse sont également dépendants de l'étiologie de l'DE de la dose et du type de médicaments vasoactifs utilisés (cf. effets indésirables).

Tableau 6 Conditions de remboursement des PGE1 en injection intracaverneuse. Patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique.

Paraplégie et tétraplégie, quelle qu'en soit l'origine
Traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires
Séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale)
Séquelles de radiothérapie abdominopelvienne
Séquelles du priapisme
Sclérose en plaques

Sous réserve d'une prescription sur ordonnance dite « d'exception ».

Effets indésirables des agents vasoactifs locaux

Les EI de l'alprostadil par voie intra-urétrale (Muse®) sont les douleurs urétrales (25 à 43 %) et les saignements urétraux (5 %). Plus rare une sensation de malaise liée à une baisse de tension a été rapportée dans 1 à 5 % des cas et un syncope dans 0,4 à 3 % [32].

Pour optimiser les résultats et diminuer le risque d'EI, il est conseillé de débuter à la dose initiale de 500 µg (augmentation par palier sous surveillance médicale) et de ne pas dépasser 2 doses par jour et 7 doses par semaine. Uriner avant l'introduction du produit facilite l'administration de Muse® et la dissolution du principe actif (humidification). Faire diffuser le produit par masturbation en cas de sensation de brûlure et poursuivre la manœuvre jusqu'à disparition.

Les EI de l'alprostadil auto-injecté par voie intracaverneuse sont les érections prolongées (priapisme), douloureuses, la fibrose caverneuse et plus rarement l'élévation des enzymes hépatiques ([Tableau 7](#)).

L'usage des auto-IIC d'alprostadil appelle des précautions spécifiques. Elle nécessite un apprentissage médical de la technique d'administration avant l'auto-administration à domicile. La détermination de la dose optimale propre de chaque patient nécessite plusieurs tests, l'objectif étant de permettre au patient d'être en érection complète de 5 à 10 minutes ne durant pas plus d'une heure (dose maximale 20 µg selon AMM France). Un ajustement de la dose initiale selon la pathologie causale est nécessaire en particulier chez les sujets jeunes neurologiques avec une réactivité normale du tissu caverneux. Il est recommandé de respecter un délai de 24 heures entre 2 injections. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé. Le patient doit être informé du risque de priapisme et des mesures de prévention primaire (pas d'escalade de dose, pas de double injection, pas de traitement combiné sans avis et test médicalisé) et secondaire (activité physique, application de glace, avis médical si persistance). Le patient doit pouvoir joindre le praticien ou l'équipe prescriptrice.

Médicaments des troubles de l'éjaculation

L'éjaculation prématurée

L'éjaculation prématurée (EP) est définie par l'ISSM comme une éjaculation qui survient moins de 2 minutes après le

Tableau 7 Effets indésirables des médicaments vasoactives en IIC.

Substance	n patients	n études	Priapisme (%)	Fibrose (%)	Douleur (%)	Cholestase (%)
PGE1	2745	10	0,36	0,8	7,2	0
Papavérine	1527	15	7,1	5,7	4	1,6

D'après Porst et al. SOP conservative treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10(1):130–71 [8].

début du rapport dans plus de 50% des cas, à l'origine d'un inconfort pour le patient ou sa/son partenaire sexuel. C'est une situation fréquente (30% des hommes à divers degrés, 11% pour l'EP persistante) qui a un fort impact sur la qualité de vie de l'homme [38]. L'année 2013 a vu une avancée majeure dans le traitement médicamenteux de l'EP avec la mise sur le marché en France du premier traitement ayant une AMM pour l'EP : la dapoxétine.

Mode d'action de la dapoxétine

La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRS) d'action rapide. Cette classe médicamenteuse utilisée dans l'EP hors AMM a montré une efficacité sur l'allongement du temps de latence de l'éjaculation intravaginale (TLEI). La dapoxétine est adaptée à une prise à la demande (quelques heures seulement avant un rapport sexuel prévu) car elle est rapidement absorbée (pic de concentration plasmatique 1,5 heures) et elle a une demi-vie courte.

Efficacité

L'efficacité de la dapoxétine à court terme en prise à la demande a été étudiée par 2 essais randomisés contrôlés contre placebo en double insu, de 12 semaines totalisant 2614 hommes ayant une éjaculation prématurée modérée à sévère. Les 3 bras de traitement étaient : placebo (P), 30 mg de dapoxétine (D30), 60 mg de dapoxétine (D60). Les critères de jugement étaient le TLEI moyen et la satisfaction moyenne de la sexualité. Les 3 groupes étaient comparables concernant le TLEI et la satisfaction à l'inclusion. À la fin de l'étude, le TLEI moyen avait augmenté de 1,75 minutes, 2,78 minutes et 3,32 minutes dans les groupes P, D30 et D60, respectivement ($p < 0,0001$). La satisfaction sexuelle avait également augmenté significativement dans les groupes D30 et D60. Un essai de phase III de même méthodologie (52 centres région Asie Pacifique, 1067 hommes, 858 terminaient l'étude) confirmait les données précédentes.

Une seule étude a porté sur les résultats à long terme (24 semaines) de la dapoxétine à la demande (étude randomisée en double insu contre placebo, 22 pays, 1162 hommes, 618 ont complété les 24 semaines d'étude). Le TLEI moyen avait augmenté à 1,9 minutes, 3,1 minutes et 3,5 minutes pour les P, D30 et D60, respectivement ($p < 0,0001$) montrant la stabilité des résultats à ce terme.

Porto et Giuliano placent en première ligne le traitement pharmacologique associé à la psychothérapie pour les patients souffrant d'EP primaire ou acquise consultant seuls [38]. L'ISSM et l'EAU place en première de la pharmacothérapie par IRS pour l'EP primaire [20,39].

Effets indésirables

Les effets les plus fréquemment signalés sont des nausées (16–30%), vertige (7–13%), céphalées (6–13%), diarrhée

(3–11%), une fatigue et des rhinopharyngites. À la différence des autres IRS, la dapoxétine semble avoir peu d'effet sur la libido et l'humeur et ne pas induire d'autre dysfonction sexuelle. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse décrite pour l'heure avec la dapoxétine en particulier avec les IPDE5. Le risque de syndrome de sevrage propre à la classe des IRS et nécessitant un arrêt progressif sur 3 à 4 semaines ne concernerait pas la dapoxétine compte tenu de sa pharmacologie et de son usage à la demande [20,39].

Anéjaculation et éjaculation rétrograde

Il n'y a pas de traitement pharmacologique disposant d'une AMM dans ces dysfonctions sexuelles. Quelques molécules ont démontré une efficacité dans l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde : l'imipramine associée ou non à la pseudoéphédrine per os, la midodrine per os 5 à 30 mg en prise unique per os sous strict contrôle médical (pression artérielle) avant électrovibration pénienne chez le patient blessé médullaire en démarche d'autoconservation de spermatozoïde pour aide médicale à la procréation. Leur usage hors AMM ne peut relever que d'une prescription au cas par cas en situation de recours par des équipes expertes.

La supplémentation androgénique (SA) en médecine sexuelle masculine

La testostérone stimule le désir sexuel, selon un modèle à seuil chez l'homme jeune normal et un modèle plus progressif chez l'homme âgé. Il est recommandé de rechercher un hypogonadisme devant un trouble du désir. C'est dans

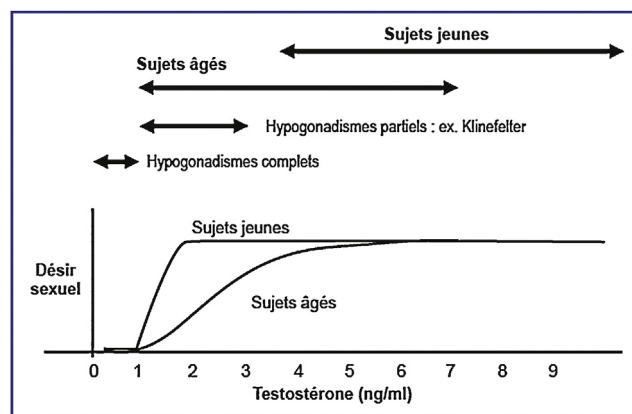


Figure 3. Modèles de relation entre la testostéronémie et le désir sexuel.

D'après le Rapport de l'AFU 2012, Médecine sexuelle. Lejeune H, Huyghe E, Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme. Prog Urol 2013;23:621–8 [40].

Tableau 8 Molécules disponibles pour la supplémentation androgénique.

Voie d'administration	DCI	Nom commercial/durée d'action	SMR/ASMR	Prix (€)	Remboursement
Parentérale (voie intramusculaire)	Enanthate de testostérone	Androtardyl® 250 mg/ampoule 3 semaines	Important/non évalué	10,03	Remboursé 65 %
	Undécanoate de testostérone	Nebido® 1000 mg/ampoule 3 mois	Important/niveau V	Variable	Non remboursé
Per os	Undécanoate de testostérone	Pantestone® 40 mg/comprimé 3 à 6 heures	Important/non évalué	17,20	Remboursé 65 %
Patch cutané	Testostérone	Testopatch® 3 dosages : 1,2 mg/24 h 1,8 mg/24 h 2,4 mg/24 h 2 doses à 2,4/48 h	Important/niveau V	Variable	Non remboursé
Gel cutané	Testostérone	Androgel® 2,5% : dosettes de : 5 g (25 mg de testostérone) 10 g (50 mg de testostérone) Traitement quotidien	Important/niveau IV	Variable	Non remboursé
	Androstanolone	Andractim® Dose de 5 g de gel = 125 mg d'androstanolone/j 3 mois de traitement pour la gynécomastie	Faible/non évalué	25,54	Remboursé 30 %

Tableau 9 Indications préférentielles selon les spécialité de testostérone.

Voie d'administration des androgènes	Spécialité	Hypogonadisme sévère	Hypogonadisme modéré	Gynécomastie idiopathique
Injectable	Androtardyl®	++	+	—
	Nebido®	++	+	—
Per os	Pantestone®	+	++	—
Percutanée/transcutanée	AndroGel®	+	++	—
	Testopatch®	+	++	—
	Andractim®	+/-	+/-	++

(++): indication principale; (+): indication envisageable; (+/-): indication discutable; (—): pas d'indication.

ce contexte d'hypogonadisme d'étiologies variées (hypogonadotrope, hypergonadotrope, lié à l'âge) et de trouble du désir sexuel que se discute la principale indication de la SA.

La gynécomastie (indication spécifique pour le gel Andractim®), l'induction de la puberté masculine et le transsexualisme sont les autres indications de la SA.

Mode d'action de la testostérone

La testostérone, hormone stéroïde sexuelle masculine principale, à côté de ces effets somatiques a aussi des effets psychosexuels, en particulier la stimulation du désir sexuel. La testostérone se lie au récepteur aux androgènes cytoplasmiques dans les tissus cibles, le complexe récepteur ligand agit dans le noyau et induit la transcription de réponses cellulaires propres. L'effet au niveau du système nerveux central étudié chez l'animal montre que la castration induit une diminution des neurones exprimant la NO synthase et une diminution de la dopamine. La relation entre la concentration de testostérone et le désir sexuel suit un modèle à seuil chez l'homme jeune (en dessous le désir sexuel diminue, au-dessus il n'y a pas de proportionnalité entre la concentration de testostérone et le désir). La relation entre libido et testostérone n'est plus sur un modèle à seuil chez le sujet âgé où l'âge lui-même et la fréquence croissante de comorbidités (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires...) sont à la fois facteurs d'altération du désir mais aussi de la testostérone. Il persiste cependant une proportionnalité entre le désir sexuel et le logarithme de la testostérone libre. Ainsi, chez le sujet âgé, une augmentation de la testostérone dans les valeurs physiologiques augmente l'intensité du désir sexuel, alors que chez le jeune, elle aboutit à un niveau de désir sexuel maximal pour des concentrations assez basses de testostérone (schéma) (Fig. 3) [40].

Efficacité de la SA

De nombreuses études colligées dans deux méta-analyses ont confirmé l'efficacité de la SA pour améliorer le désir sexuel en situation d'hypogonadisme d'autant plus que le taux de testostérone initial est bas (< 3 ng/mL) [41,42]. L'effet sur le désir est sensible en 3 semaines. Les autres effets bénéfiques sont une amélioration du rapport masse grasse—masse maigre et une amélioration de la densité osseuse. L'effet bénéfique sur la dysfonction érectile serait net pour les testostéronémies les plus basses (< 3 ng/mL)

où le traitement conjoint testostérone IPDE5 peut être proposé [40]. Le choix de la spécialité dépend de l'indication (Tableau 8).

Effet indésirable

Fréquents: séborrhée, acné, nervosité, troubles du sommeil, gynécomastie (surtout chez les patients obèses), prise de poids. Rares: majoration ou apparition d'un syndrome d'apnée du sommeil (surtout en cas de facteurs de risque préexistants: obèses, pathologies bronchopulmonaires obstructives...). Troubles mictionnels (surtout en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate/adénome prostatique préexistants). Risques d'allergie cutanée pour les dispositifs transdermiques (patches) de testostérone (Tableau 9). L'allergie médicamenteuse est exceptionnelle.

Les contre-indications de la SA sont résumées dans le Tableau 10. La principale interaction médicamenteuse à risque est avec les anticoagulants oraux dont la testostérone peut augmenter l'activité. Il n'y a pas de preuve que le traitement par testostérone augmente le risque de cancer de la prostate, d'hyperplasie bénigne de la prostate ou favorise l'expression clinique de cancers de la prostate infracliniques [40].

Un bilan préthérapeutique (NFS, PSA+, toucher rectal selon l'âge, bilan hépatique) et un suivi sont nécessaires (tous les 3–4 mois pendant la première année puis

Tableau 10 Contre-indications à la supplémentation androgénique par testostérone.

Antécédent de carcinome prostatique ou du sein chez l'homme
Antécédent de tumeur hépatique
Polyglobulies (maladie de Vaquez...) non traitées (avis de l'hématologue nécessaire avant toute androgénothérapie)
Insuffisance hépatique sévère
Insuffisance cardiaque sévère ou non équilibrée
Syndrome d'apnées du sommeil non traité
Hypertrophie bénigne de la prostate/adénome prostatique associés à des troubles mictionnels
Troubles psychiatriques sévères et/ou à risque de décompensation sur un mode agressif et/ou perversions sexuelles

idéalement tous les 6 à 12 mois avec recherche de signes de surdosages ou de sous-dosage NFS, PSA). Le dosage de la testostérone n'est pas systématique; il est utile avec la forme à action longue (undecanoate de testostérone intramusculaire) pour éviter les surdosages (dosage avant la ré-injection) ou en début de traitement avec les formes d'action courte pour adapter le dosage.

Médicaments des dysfonctions sexuelles féminines

Depuis l'arrêt de commercialisation du patch de testostérone pour trouble du désir sexuel féminin après castration chirurgicale, il n'existe plus de molécule ayant une AMM pour une indication de dysfonction sexuelle féminine. Il existe tout de même des pistes pharmacologiques. Pour les troubles du désir, plusieurs médicaments utilisés dans la dépression auraient une action. Le bupropion (Zyban) améliorerait l'orgasme en prise isolé et le désir lorsqu'il est associé à un IRS chez la femme dépressive, la flinbansérine (médiatisée cet été dans la presse grand public) améliorerait les scores de sexualité en particulier le désir de même que la Gepirone ER [3] (médicaments en cours de phase 3). Dans les troubles de l'excitation, le traitement hormonal (estrogénique) et la tibolone orale (19-nor-testostérone) amélioreraient la réponse sexuelle [4]. Enfin, chez la femme blessée médullaire, la midodrine pourrait faciliter l'orgasme [5].

Conclusion

Les médicaments ont une place majeure, bien que non exclusive, dans l'arsenal thérapeutique de la médecine sexuelle. Les dysfonctions sexuelles masculines ont bénéficié de l'apport majeur de l'efficacité des IPDE5 pour la dysfonction érectile, et plus récemment de l'arrivée du premier traitement spécifique et efficace de l'éjaculation prématurée, la dapoxétine. Les dysfonctions sexuelles féminines n'ont pour l'heure pas bénéficié d'avancées thérapeutiques comparables.

Déclaration d'intérêts

GK a été consultant pour les laboratoires Lilly en lien avec les sujets abordés dans cet article.

Références

- [1] Cour F, Droupy S, Giuliano F. Médecine sexuelle. Rapport AFU 2012. Paris. *Prog Urol* 2012;23(9):541–838.
- [2] Jardin A. [Foreplay]. *Prog Urol* 2013;23:541–6.
- [3] Cour F, Bonierbale M. Troubles du désir sexuel féminin. *Prog Urol* 2013;23:562–74.
- [4] Cour F, Methorst C. Troubles de l'excitation chez la femme. *Prog Urol* 2013;23:575–85.
- [5] Colson MH, Cour F. Les troubles de l'orgasme féminin. *Prog Urol* 2013;23:586–93.
- [6] Giuliano F, Droupy S. Dysfonction érectile. *Prog Urol* 2013;23:629–37.

- [7] Filippi S, Luconi M, Granchi S, Natali A, Tozzi P, Forti G, et al. Endothelium-dependency of yohimbine-induced corpus cavernosum relaxation. *Int J Impot Res* 2002;14:295–307.
- [8] Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (Medical and Mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:130–71.
- [9] Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:433–6.
- [10] Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol* 2005;174:230–9.
- [11] Collier F, Cour F. [How to manage a woman with a sexual complaint in clinical practice?]. *Prog Urol* 2013;23:612–20.
- [12] Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278–83.
- [13] Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332–6.
- [14] Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777–83.
- [15] Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl* 2002;23:763–71.
- [16] Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036–41.
- [17] Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, 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.
- [18] Donatucci C, Taylor T, Thibonnier M, Bangerter K, Gittelman M, Casey R. Vardenafil improves patient satisfaction with erection hardness, orgasmic function, and overall sexual experience, while improving quality of life in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004;1:185–92.
- [19] Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, et al. Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med* 2005;2:699–708.
- [20] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804–14.
- [21] Porst H, Rajfer J, Casabe A, Feldman R, Ralph D, Vieiralves LF, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:2160–9.
- [22] Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch 3rd WP, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2007;19:95–103.
- [23] Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabe AR, Elion-Mboussa A, 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.

- [24] Morales AM, Casillas M, Turbi C. Patients' preference in the treatment of erectile dysfunction: a critical review of the literature. *Int J Impot Res* 2011;23:1–8.
- [25] Stief C, Porst H, Sáenz De Tejada I, Ulbrich E, Beneke M. Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2004;58:230–39.
- [26] Buvat J, Buttner H, Hatzimouratidis K, Vendeira PA, Moncada I, Boehmer M, et al. Adherence to initial PDE-5 inhibitor treatment: randomized open-label study comparing tadalafil once a day, tadalafil on demand, and sildenafil on demand in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:1592–602.
- [27] Souverein PC, Egberts AC, Meuleman EJ, Urquhart J, Leufkens HG. Incidence and determinants of sildenafil (dis)continuation: the Dutch cohort of sildenafil users. *Int J Impot Res* 2002;14:259–65.
- [28] McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999;162:1992–7 [discussion 7–8].
- [29] Mydlo JH, Volpe MA, Macchia RJ. Initial results utilizing combination therapy for patients with a suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy. *Eur Urol* 2000;38:30–4.
- [30] Nehra A, Blute ML, Barrett DM, Moreland RB. Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl. 1):S38–42.
- [31] Phe V, Roupret M, Ferhi K, Barrou B, Cussenot O, Traxer O, et al. [Erectile dysfunction and renal chronic insufficiency: etiology and management]. *Prog Urol* 2009;19:1–7.
- [32] Prost H, Adaikan G. Self-injection, transurethral and topical therapy in erectile dysfunction. In: Porst H, Buvat J, editors. *Standard practice in sexual medicine*. Malden MA: Blackwell Publishing; 2006. p. 94–108.
- [33] Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1–7.
- [34] Alexandre B, Lemaire A, Desvaux P, Amar E. Original researched pharmacotherapy: intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. *J Sex Med* 2007;4:426–31.
- [35] Brock G, Tu LM, Linet OI. Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment. *Urology* 2001;57:536–41.
- [36] Lehmann K, Casella R, Blochlinger A, Gasser TC. Reasons for discontinuing intracavernous injection therapy with prostaglandin E1 (alprostadil). *Urology* 1999;53:397–400.
- [37] Rastrelli G, Corona G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, et al. Poor response to Alprostadil ICI Test is associated with arteriogenic erectile dysfunction and higher risk of major adverse cardiovascular events. *J Sex Med* 2011;8:3433–45.
- [38] Porto R, Giuliano F. L'éjaculation prématurée. *Prog Urol* 2013;23:647–56.
- [39] McMahon CG, Jannini E, Waldinger M, Rowland D. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med* 2013;10:204–29.
- [40] Lejeune H, Huyghe É, Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme. *Prog Urol* 2013;23:621–8.
- [41] Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005;63:381–94.
- [42] Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:20–8.