

24/05/2017

COLLINEAU Bérénice L3

CR : Clara Bernard

RVU AGM

Pr ROSSI (via un de ses internes)

7 pages

Médicaments de l'impuissance érectile

Plan

A- Introduction

B- Mécanisme de l'érection et de ses troubles

C- Les traitements

- I- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 +++
- II- L'alprostadil intracaverneux
- III- Autres

Le diapo était celui du Pr ROSSI mais c'est son interne qui a fait le cours. Je laisse donc tout le diapo car c'est quand même Rossi qui fait les questions, même s'il n'a pas tout évoqué à l'oral.

A- Introduction

La dysfonction érectile est fréquente (10-20% des hommes adultes) et augmente avec l'âge. Pour permettre l'érection, il faut un système cardiovasculaire en bon état, des nerfs de bonne qualité,... Les étiologies sont donc **multifactorielles** :

- Cardiovasculaire (macro et microangiopathie),
- Nerveuse : c'est ce qui pose souci dans le diabète
- Psychologique non négligeable.

Il y a un rôle des facteurs psycho-sociaux tant dans la survenue que dans la gêne ressentie et un rôle des pathologies associées.

On va parler de la prise en charge médicamenteuse. Il faut donc prendre en charge le patient dans sa globalité et corriger les autres facteurs de risques (tabac, activité physique...)

La prise en charge a évolué avec l'arrivée de médicaments actifs et efficaces par voie orale mais il persiste tout de même des traitements locaux. Ces traitements disponibles sont des traitements **symptomatiques**.

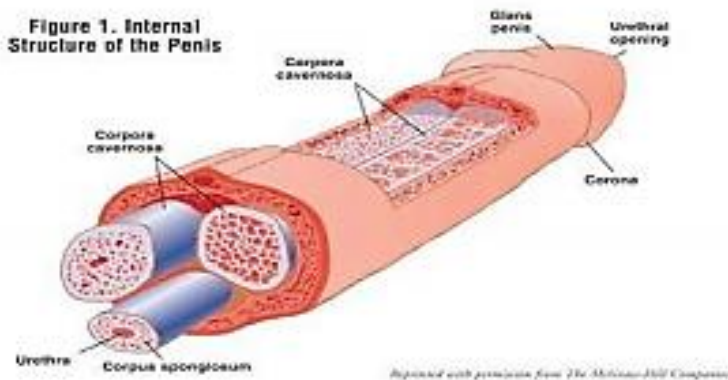
B- Mécanisme de l'érection et de ses troubles

L'érection repose sur la **relaxation des fibres musculaires lisses** de la paroi des artères à destinée pénienne et des fibres musculaires lisses circonscrivant les espaces sinusoides du tissu érectile caverneux et spongieux.

Lors d'une stimulation sexuelle, il y a une **augmentation du débit sanguin local** (arrivée de sang dans les corps caverneux et blocage du retour veineux) qui entraîne la turgescence, la rigidité. On comprend alors bien le rôle négatif des pathologies vasculaires (dysfonction endothéliale, NO, GMPc).

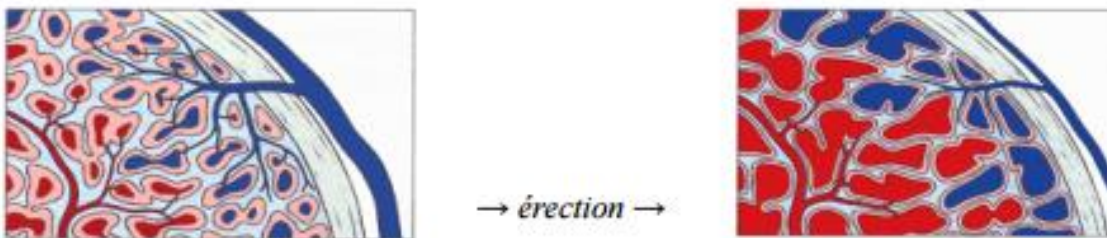
Chez le diabétique, fréquemment des traitements sont utilisés du fait de la micro/macro-angiopathie et de la neuropathie végétative.

Structure du pénis au repos



On retrouve les deux corps caverneux, l'urètre entouré du corps spongieux.

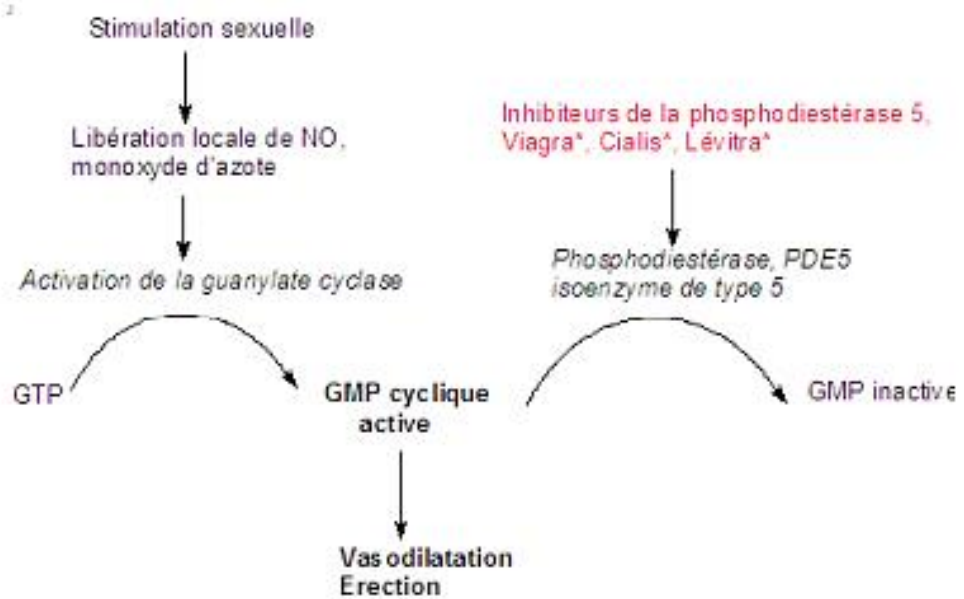
Coupe des corps caverneux lors de l'érection



Relaxation fibres musculaires lisses → augmentation apport sanguin → blocage du retour veineux (compression mécanique)

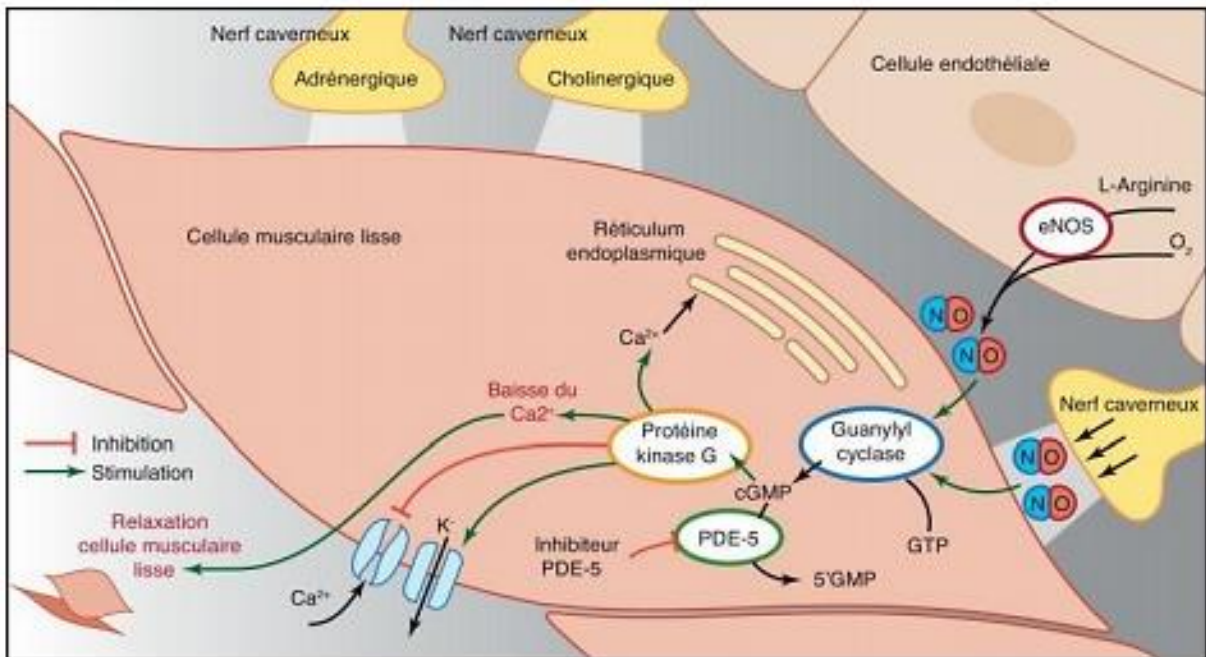
Lors de l'érection, on voit l'augmentation de l'apport sanguin via la relaxation des fibres musculaires lisses (vasodilatation) et un blocage du retour veineux avec autour l'enveloppe du corps caverneux (albuginée) qui est rigide qui permet l'érection.

Physiologie moléculaire :



Lors de la stimulation sexuelle, il y a libération locale de **NO** qui entraîne la conversion du **GTP** en GMPc responsable de la vasodilatation et donc de l'érection. Ensuite, la **phosphodiesterase de type 5** permet l'inactivation et le retour en GMP inactivé.

Inhiber la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) va donc permettre de faire durer la vasodilatation et donc l'érection.



Rappel : Le NO va passer dans les cellules musculaires lisses pour activer la Guanylate cyclase. Le GMPc ainsi formé permet une baisse massive du calcium ce qui aboutit à la relaxation des fibres musculaires lisses : les alvéoles sinusoïdes vont augmenter de volume, de même que la verge.

C'est ce que l'on appelle la **tumescence** (passage de la taille de la verge au repos à celle de la verge en érection)

Le système veineux profond, situé entre le corps érectile et l'albuginée, va se retrouver comprimé contre le tissu inextensible à cause de la croissance des alvéoles, le retour veineux est donc bloqué et on a une augmentation de la pression dans les corps caverneux permettant la rigidité de la verge.

De plus le NO permet une vasodilatation des artères caverneuses, ce qui entraîne une arrivée encore plus massive de sang dans les alvéoles sinusoïde.

C- Les traitements

I. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 = IPDE5

Ils **inhibent** de façon **puissante** et **spécifique** la **dégradation du GMP cyclique** (second messenger du NO) ce qui entraîne une réponse physiologique érectile du pénis à une stimulation sexuelle (relâchement des muscles lisses et engorgement vasculaire des corps caverneux). La stimulation sexuelle est donc quand même nécessaire.

Ils sont simples d'utilisation et efficaces : c'est l'un des **traitements de référence** de l'insuffisance érectile. On parle de substance dite **facilitatrice** (mais nécessité d'une stimulation sexuelle au préalable).

Il existe 4 spécialités dont certaines génériques :

- **Sildénafil** (Viagra) cp à 25, 50 et 100mg max 100 mg par prise
- **Vardénafil** (Lévitra) cp 5, 10, 20mg max 20, cp orodispersibles 10mg max 1 par prise : *un peu moins prescrit*
- **Tadalafil** (Cialis) 2.5, 5, 10, 20mg max 20
- **Avanafil** (Spedra) 50, 100, 200mg max 200, le dernier sorti

Les posologies ne sont pas à savoir, il faut retenir la terminaison -afil.

Délais d'action : de 15-25min

Prescription : à prendre 25-60 minutes avant activité sexuelle, maximum une fois par jour.

Indications : traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte (taux d'efficacité > 70%, 50% chez les diabétiques). L'efficacité est moindre après prostatectomie radicale *car on peut sacrifier les nerfs pour différentes raisons, ce qui entraîne une mauvaise qualité du tissu (CR).*

Durée d'action : 4h pour sildénafil qui a une AMM dans le traitement de l'HTAP (Révatio). C'est à partir du traitement de l'HTAP qu'on a vu ces effets sur la dysfonction érectile. Tadalafil a une durée d'action beaucoup plus longue. *(on peut donc le prendre avant un week-end qui promet d'être pimenté)*

Absorption digestive (avec biodisponibilité variant de 15% pour le vardénafil à 25-60% pour le sildénafil), pic plasmatique 30-120min à jeun. On aura une moindre absorption si le repas est riche en graisses.

Métabolisme hépatique (CYP 3A4) où ils sont transformés en métabolites inactifs.

Demi-vie : 4-5h pour sildénafil/vardénafil et de 17h pour tadalafil car il a une durée sur 24-48h

Effets indésirables

Ils sont **dose-dépendants**.

On observe une **baisse de la pression artérielle** qui est généralement modérée. Parfois, cette baisse est **brutale** et **sévère** en particulier en cas d'associations aux **dérivés nitrés** (contre-indication absolue++++) : des cas de morts subites ont été rapportés.

Fréquemment il peut y avoir seulement des **céphalées, érythème facial, bouffées de chaleur** puis congestion nasale, **sensations vertigineuses**, vision trouble et gêne à la vision des couleurs.

Quand il y a des problèmes cardiaques sous-jacents, même si ces effets indésirables sont rares ils sont à anticiper: infarctus, angor instable, troubles du rythme ventriculaire, accidents ischémiques cérébraux donc traitement à éviter si IC sévère ou antécédent récent d'IM.

Il peut y avoir un **priapisme** si facteurs prédisposants (polyglobulie, thrombocytémies, anomalies anatomiques...).

Interactions :

- **dérivés nitrés** (agissent en augmentant les taux intracellulaires de GMPc) sont une association formellement contre indiquée +++++
- nicorandil (Adancor, Ikorel)
- molsidomine (Corvasal) : risque d'hypoperfusion coronaire intervalle d'au minimum 24h
- alpha bloquant: risque majoré d'hypotension orthostatique (\pm antagonistes calciques) prescrit lors d'hypertrophie bénigne de la prostate
- inhibiteurs 3A4, antiprotéases VIH , antifongiques azolés , macrolides
- jus de pamplemousse

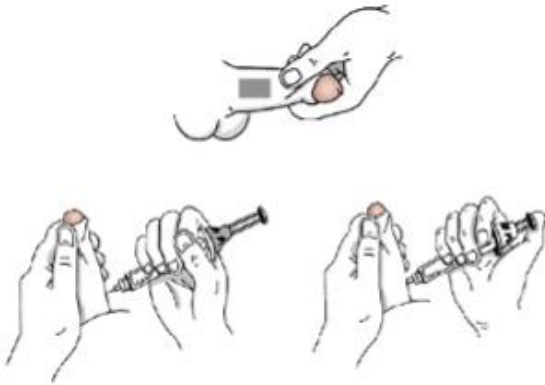
Retenir surtout la coronaropathie instable, les dérivés nitrés, et faire attention à la cardiopathie d'effort. Donc à l'interrogatoire le patient doit être capable d'effectuer une montée de 2 étages/marche rapide 5km/h. Au moindre doute, il faut demande un avis cardio de la possibilité de prescrire ces médicaments. Le cardiologue fera une épreuve d'effort éventuellement.

A l'inverse, ce n'est pas parce que le patient a fait un IDM une fois dans sa vie que c'est contre indiqué mais il faut que le patient soit stabilisé.

II. L'alprostadil intracaverneux

Caverject, Edex ++ (10 à 20 µg). C'est une **injection** intracaverneuse. C'est un médicament d'exception donc à ordonnance particulière.

C'est un **analogue de la prostaglandine E1** dilatant les artères péniennes et relaxant les muscles lisses. Cela entraîne en 5-10 min une érection pendant 60 min **sans stimulation sexuelle**. L'élimination se fait sous forme de métabolites inactifs.



Il faut injecter sur le côté du pénis .

Il ne faut piquer qu'un côté.

Indication : traitement de l'impuissance en auto-injection après échec des autres traitements non invasifs.

Effets indésirables (moins nombreux que les IPDE5)

- A l'injection : douleurs (parfois malaise vagal), hématome, sensations de brûlure
- Céphalées, sensations de malaise
- **Priapisme** (érection > 6h): mettre de la glace et faire un effort. Si ça persiste, le traitement en urgence par alpha-stimulants +/- ponction des corps caverneux (pour vider le sang) ou opérer (shunt corps caverneux/corps spongieux).

Le risque du priapisme est d'avoir du sang qui coagule dans le corps caverneux conduisant à une fibrose caverneuse aboutissant en à une impuissance définitive. Cela reste relativement rare.

- Plus rarement : hypoTA orthostatique, troubles du rythme, érection prolongée, fibrose et nodules du corps caverneux

On conseille au patient d'augmenter petit à petit les doses jusqu'à ce que ça soit efficace.

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

- Déconseillé si **événement cardio-vasculaire dans les 3 mois précédents**.
- Apprentissage des injections en centre spécialisé.
- Décubitus dans les 30 min suivant l'injection. (?? le prof sait pas pourquoi)
- Pas plus de 2 inj/semaine et intervalle d'au moins 24h entre 2 injections.

Associations déconseillées : alpha1, yohimbine, héparine, AVK (effet anti-agrégant), précautions si vasodilatateurs, antagonistes calciques, antidépresseurs.

III. *Autres*

a) *Yohimbine*

Yohimbine (Yohimbine Houdé 2mg, Yocoral 5mg). On ne le donne quasiment plus. C'est le premier traitement oral utilisé dans la prise en charge de l'impuissance masculine.

Il a un effet « sympatholytique » action centrale? Périphérique? Aujourd'hui il est quasi-abandonné : efficacité controversée (effet placebo?), des médicaments sont plus actifs.

b) *Antidépresseurs*

Parfois proposés (impuissances psychogènes avec un rôle pour des phénomènes d'inhibition, d'anxiété..) ; efficacité discutée.

c) *Gel intra-urétral de prostaglandines PgE1*

- Gel intra-urétral de prostaglandines (Pg E1) :

*système Muse (difficultés techniques, tolérance locale: douleurs et brûlures de l'urètre) efficacité modérée ; cela évite juste au patient de se piquer.

*Vitaros : il est sensé mieux diffuser à travers l'urètre.

d) *Androgénothérapie*

Ce n'est pas vraiment un traitement des troubles de l'érection mais plus un moyen de lutter contre un déficit de testostérone (andropause = chute des taux de testostérone) qui entraîne la baisse de la libido.

Ces médicaments existent en patch, en voie orale..

Trt de l'érection... trt substitutif ?

Il y a un risque d'induction de cancer de la prostate controversée. Utilisation par voie orale, trans-cutanée (Andractim, Androgel) ou intra-musculaire (Androtardyl) : pas de consensus.

e) *Injections intracaverneuses autres que celles d'alprostadil*

*papavérine (inhibiteur non sélectif des phosphodiésterases) d'utilisation ancienne mais pas d'AMM

*alpha-bloquants en particulier moxysylite (Icavex).

