UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019 THESES 2019 / TOU3 / 2004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PRADEL Jean-Baptiste

La dysfonction érectile en tant que facteur sentinelle des pathologies cardiovasculaires

Le 8 Février 2019

Directeur de thèse : Professeur CUSSAC Daniel

JURY

Président : Professeur CAMPISTRON Gérard
1er Assesseur : Monsieur LANUSSE Gilbert

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Daniel Cussac
Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir pris de votre temps pour vous rendre disponible. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Gérard Campistron
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements.

A Monsieur Gilbert Lanusse
Merci de siéger à ce jury, c'est un honneur pour moi que vous jugiez mon travail. Ce fut un très grand plaisir de faire mon stage de fin d'études dans votre officine. Je vous suis énormément reconnaissant d'avoir donné de votre temps pour m'écouter, m'enseigner votre savoir et débattre librement sur tous les sujets, merci aussi pour ces si bons repas à l'hippocampe. J'espère que vous serez fier de votre élève dans quelques années !
J'en profite ici pour remercier toute l'équipe de la pharmacie du Touch, Anne, Carole, Flore, Hélène, Morgane qui ont su m'accueillir avec toute leur pédagogie, dans la meilleure des ambiances, un peu trop peut-être les mercredis (*mea culpa* chef !)

A mes parents,
On dit souvent que les yeux des jeunes enfants brillent pour leurs parents, mais aujourd'hui, c'est encore plus vrai pour moi, et je suis heureux de m'enrichir auprès de vous chaque jour... Merci de nous avoir élevé plus qu'éduqué, pour qu'on ait des rêves mais surtout pour qu'on puisse en réaliser quelques uns. Vous n'avez pas cherché à nous façonner d'une manière ou d'une autre. Vous nous avez transmis tout ce que vous aviez afin que nous nous réalisions et vous pouvez être fier d'avoir quatre garçons si diffèrent mais qui vous ressemblent tous au fond. C'est le moment maintenant, de penser à vous !
Même si je ne vous le dis pas souvent, je vous aime !

A mes frères,
Nicolas, Benoît, Guillaume, quand je repense à toutes ces années vécues ensemble, des parties de gendarmes et voleurs à Cazères, aux soirées hendayaises plus tard, ce sont tant de bons souvenirs qui remontent. Maintenant que nos chemins se séparent géographiquement, ce n'est que le début de notre vie et c'est avec une immense joie que je vous retrouve à chaque fois. Je suis si heureux de composer cette fratrie avec vous.

A mes amis,
Jordi, je repense à ce qu'on s'était dit en pointant du doigt ce plafond de 4L représentant notre chartre de bonne humeur. Il t'a finalement peut-être sauvé la vie

après un ou deux coups de volants hasardeux dans ces vallées de l'Atlas… Je ne peux pas écrire ces remerciements sans t'imaginer au téléphone arpentant les quatre coins de ton appartement dans tes espadrilles basco-catalano-desigual. Ah ! Merci pour ces appels ils m'auront tenu plus d'un trajet ! C'est un très grand bonheur d'avoir partagé toutes ces années avec toi !

Thomas, quand je pense à toi je revois cette photo en haut du Loch Ness. Merci d'avoir su organiser ce road trip, avec les indécis que tu as pour amis ce n'était pas une mince affaire ! Merci pour ta bonne humeur de tous les jours et ta présence. Papa doug, ça fait du bien de t'avoir comme ami !

Léo, merci fry pour toutes tes pensées distillées toujours avec bienveillance. Ne changes rien on t'aime comme ça. J'aurai tant aimé que tu sois là pour partager ce moment avec toi cul nu ! Bises

Paul, si tu n'existais pas il faudrait t'inventer, ne serait-ce que pour cette grande philosophie dont tu fais preuve durant toutes ces soirées, que de souvenirs avec toi ! Nos pensées se rejoignent si souvent, même en dehors des soirées c'est toujours un plaisir de se confier à toi. Arrêtes d'essayer de t'intégrer dans cette capitale, reviens nous vite ! Même si tu feints de devenir grand et mature tu ne changeras jamais pour moi, mon brave polo !

Victor, c'est un grand honneur d'avoir pour ami quelqu'un d'aussi gentil que toi. Merci pour ces week-ends chez toi, on est toujours bien reçu chez les ducs et Colette ! Quand j'écris ces lignes j'ai en tête ton sourire enfantin qui habille tes grands yeux écarquillés quand la soirée avance un peu trop. Merci pour ces moments de franche rigolade. J'espère que l'avenir nous réserve le meilleur, j'aurai quand même réussi la prouesse d'être docteur avant toi !

Corenthin, la desc on ne te remerciera jamais assez de nous avoir fait découvrir tant et tant de choses, que serions nous sans toi ?! Tu es passé de l'autre côté de l'ordonnance et je suis content pour toi que tu réalises ce rêve que tu mérites.

A vous tous, et à Adrien, Manu, Was, j'espère encore pendant les belles années qu'il nous reste, continuer à vivre de braves moments séniles et être ensemble pour les prochains grands moments de nos vies. Merci pour ces années d'études, vous les avez tous rendues beaucoup trop courtes !

A mes coéquipiers du PORC XV,

Pour tous ces moments vécus grâce au rugby, pour ces quelques victoires, ces défaites, ces matchs sur des terrains qui n'ont de terrain que le nom et ces troisièmes mi-temps. Ce ne sont que des bons souvenirs que je garderai précieusement. Merci à vous petitou et Arthur d'avoir repris ce bureau et de continuer à faire vivre cet esprit porcin !

A mes amies,
Marion, Pauline* merci pour votre patience pour avoir assisté mes premières années d'études et répondu à ces appels avant les examens, même Isabelle peut rougir devant votre efficacité ! Éloïse merci pour ton amitié, c'est toujours un plaisir de retrouver ta bouille et tes petites mimiques 👆
Crapoutchette, pour ta spontanéité et ton sourire, restes comme tu es, ne deviens pas trop vite une grande personne !

A mes amis du lycée,
David, Romain, Paul, Mathieu, Minthri
Mes amis de si longtemps, ceux que j'ai connu au milieu d'un buisson sur un rond point, ceux avec qui j'ai vécu mes années lycées, merci de m'avoir si bien accueilli parmi vous.
A vous 5 et Amélie, Carlotta, Zoe, Clément
Bien que nous ayons pris des chemins différents, lorsque je vous retrouve, c'est toujours à ma place que je me sens. Je suis heureux que l'on puisse continuer de partager nos chemins de vie.

A Camille,
Depuis le lycée, puis en pharma, nos chemins se sont suivis et je me sens toujours aussi proche de toi !! Je suis heureux de te voir te réaliser !

A Joanna,
Merci pour ces sept années qui ne sont que le début d'une longue vie à deux, sept années c'est tellement peu devant toute la vie à 2 qui nous attend. J'ai toujours la même passion et la même complicité avec toi qu'au premier jour. Cela veut peut être dire que ni le temps qui passe ni rien de ce que l'on a traversé ne nous éloigne. J'ai tant de rêves à réaliser avec toi, et tant de projets à vivre à deux ; et c'est surement pour cela que je veux te dire tous les jours je t'aime.

* je t'avais promis une place à part dans mes remerciements, la voici en bas de page ;) je t'aime bien quand même hein !

Table des matières

INTRODUCTION **9**

Généralités et définition **10**

I. Incidence de la DE, épidémiologie **12**

I. 1. Incidence par tranches d'âges *12*

I. 2. Incidence par pays *13*

II. Facteurs de risques de la DE et de maladies vasculaires **15**

II. 1. Le Diabète *15*

II. 2. Les dyslipidémies *16*

II. 3. Obésité *17*

II. 4. Tabagisme *18*

III. Physiologie de l'érection et ses dysfonctions **20**

III. 1. Physiologie de l'érection *20*

III. 2. Mécanismes de la dysfonction érectile *22*

III. 2. 1. Dysfonction érectile d'origine psychogène 22

III. 2. 2. Dysfonction érectile d'origine organique 22

IV. Incidence de la DE dans les MCV **25**

IV. 1. Etude sur la base de données IHCIS *25*

IV. 2. Essai clinique sur le cancer de la prostate *26*

IV. 3. Méta-analyse de l' « American Heart Association » *27*

IV. 4. Quelles pathologies cardiovasculaires en lien avec la dysfonction érectile ? *28*

V. Traitements de la DE et leurs conséquences. **29**

V. 1. Quels sont les traitements de la DE *29*

V.1.1 Traitements systémiques 29

V.1.2. Traitements locaux 30

V. 2. Existe-t-il une amélioration ou une dégradation des MCV sous traitement de la DE ? *32*

V.2.1. Intérêt du Tadalafil dans le rapport ApoB/ApoA-1 32

V.2.2. Effets du Silfénafil sur la fonction vasculaire coronaire et périphérique, l'activation plaquettaire et l'ischémie. 33

V.2.3. IPDE5 et augmentation de la vasodilatation chez des patients insuffisants cardiaques chroniques. 35

V.2.4. Analyse rétrospective sur les effets cardiovasculaires du Tadalafil 36

V.2.5. Effets cardiovasculaires du tadalafil chez des patients traités par antihypertenseurs. 37

V.2.6. Conséquences vasculaires du Sildénafil 40

V.2.7. Compte rendu de la 2ème conférence de Princeton (55) 41

VI. Dysfonction érectile, facteur prédictif des pathologies cardiovasculaires. **43**

VI. 1. Dysfonction érectile et protéine C réactive (CRP). *43*

VI. 2. Dysfonction érectile et théorie de l'endothélium *45*

VI. 3. Dysfonction érectile, athérosclérose *47*

VI. 3. 1. Athérosclérose mesurée par balayage tomographique 47
VI.3.2 Athérosclérose et théorie de la taille du diamètre des artères. 48
VI. 4. Dysfonction érectile marqueur de l'épaisseur de l'intima-média 51
VI. 5. Dysfonction érectile prédictive de la Coronaropathie Obstructive Silencieuse (COS) 52
VI. 6. Dysfonction érectile et insuffisance veineuse, lien avec les MCV 53
VII. Prise en charge de la dysfonction érectile en tant que facteur sentinelle 54
CONCLUSION 56
ANNEXE 57
BIBLIOGRAPHIE 68

Abréviations :

MCV : Maladies cardio-vasculaires
DE : Dysfonction érectile
AVC : Accident vasculaire cérébral
AIT : Accident ischémique transitoire
IM : Infarctus du myocarde
IAM : Infarctus Aigu du Myocarde
CV : Cardio-Vasculaire
EBCT ou MSCT : balayage tomographique par faisceau d'électrons
CACS : Score Coronarien Calcique
COS : Coronaropathie Coronarienne Silencieuse
RR : Risque Relatif
IC : Intervalle de Confiance
PDE5 : Phosphodiestérase du type 5
IPDE5 : Inhibiteur des PDE5
GMPc : Guanosine MonoPhosphate cyclique
IIEF : Indice International de la Fonction Erectile

INTRODUCTION

Longtemps taboue, les chercheurs ont occulté la dysfonction érectile pendant de nombreuses années. Depuis 1998 et la commercialisation du sildénafil, premier traitement oral des troubles de l'érection, on observe une médicalisation et une médiatisation accrue de la prise en charge de la dysfonction érectile.

L'endothélium tapisse tout le système vasculaire, et il représente une surface d'environ 350 m^2 (1). A travers plusieurs mécanismes, l'endothélium vasculaire pénien conditionne le bon fonctionnement érectile. Entre 50 à 70% des hommes atteints de coronaropathie sont aussi atteints de dysfonction érectile (2). Nous avons cherché à déterminer si le dysfonctionnement endothélial peut être un dénominateur commun de la dysfonction érectile et de pathologies cardiovasculaires. De plus, peut-on faire de la dysfonction érectile un facteur sentinelle pouvant prédire de futurs évènements cardiovasculaires ?

Généralités et définition

La dysfonction érectile (DE) est définie comme « l'incapacité constante ou récurrente d'atteindre et / ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour la performance sexuelle » (3). La DE peut-être évaluée selon plusieurs outils, soit au moyen d'une ou plusieurs questions courtes, soit à l'aide d'un questionnaire standard proposé au patient, aujourd'hui le plus largement utilisé étant l'indice international de la fonction érectile (IIEF) (4). L'IIEF est un questionnaire composé, dans sa version complète, de 15 questions (voir Annexe 15), et dans sa version simplifiée de 5 questions (voir ci-après). On obtient alors un score sur 25 points qui classe la DE en DE sévère, modérée, légère ou absence de DE. C'est aujourd'hui le test le plus utilisé lors des essais cliniques évaluant le traitement de la DE.
Il est nécessaire d'évaluer la DE selon des outils sensibles pour bien dépister tous les patients. Lors d'une enquête réalisée par téléphone en France auprès de 1004 hommes, seulement 25% des hommes ont reconnu avoir des problèmes d'érection alors qu'avec le score IIEF 31,6% de la population a été dépistée comme ayant une DE. (3)

La DE est une maladie qui affecte la qualité de vie au niveau :

- sexuel
- amoureux
- familial et affectif
- professionnel

Même si cet impact sur la qualité de vie est réel et non négligeable, la DE reste une maladie pour laquelle les patients consultent difficilement. En effet, moins de 25% des hommes avec une DE consultent un médecin pour cette indication (5). Ce phénomène est peut être dû à un sentiment de honte ou de résignation avec le temps. De plus, la question de la sexualité est peu abordée lors des consultations médicales, même chez les patients atteints de maladies chroniques.

En France, la DE est trop souvent associée par les patients à un phénomène normal ou dû au stress ou à la fatigue. Seuls 22,2% des hommes concernés consultent.

SCORE IIEF5

Ce questionnaire permet d'évaluer votre fonction sexuelle au court des 6 derniers mois :

Au cours des six derniers mois :

I. A quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?

1. Pas sûr du tout
2. Pas très sûr
3. Moyennement sûr
4. Sûr
5. Très sûr

II. Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide (dur) pour permettre la pénétration ?

0. Je n'ai pas été stimulé sexuellement
1. Presque jamais ou jamais
2. Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3. Quelquefois (environ la moitié du temps)
4. La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5. Presque tout le temps ou tout le temps

III. Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire ?

0. Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1. Presque jamais ou jamais
2. Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3. Quelquefois (environ la moitié du temps)
4. La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5. Presque tout le temps ou tout le temps

IV. Pendant vos rapports sexuels, à quel point vous a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?

0. Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1. Extrêmement difficile
2. Très difficile
3. Difficile
4. Un peu difficile
5. Pas difficile

V. Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?

0. Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1. Presque jamais ou jamais
2. Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3. Quelquefois (environ la moitié du temps)
4. La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5. Presque tout le temps ou tout le temps

Interprétation : :
Trouble de l'érection sévère (score de 5 à 10), modéré (11 à 15), léger (16 à 20), fonction érectile normale (21 à 25) et non interprétable (1 à 4).

Score IIEF simplifié de 5 questions (6)

I. Incidence de la DE, épidémiologie

I. 1. Incidence par tranches d'âges

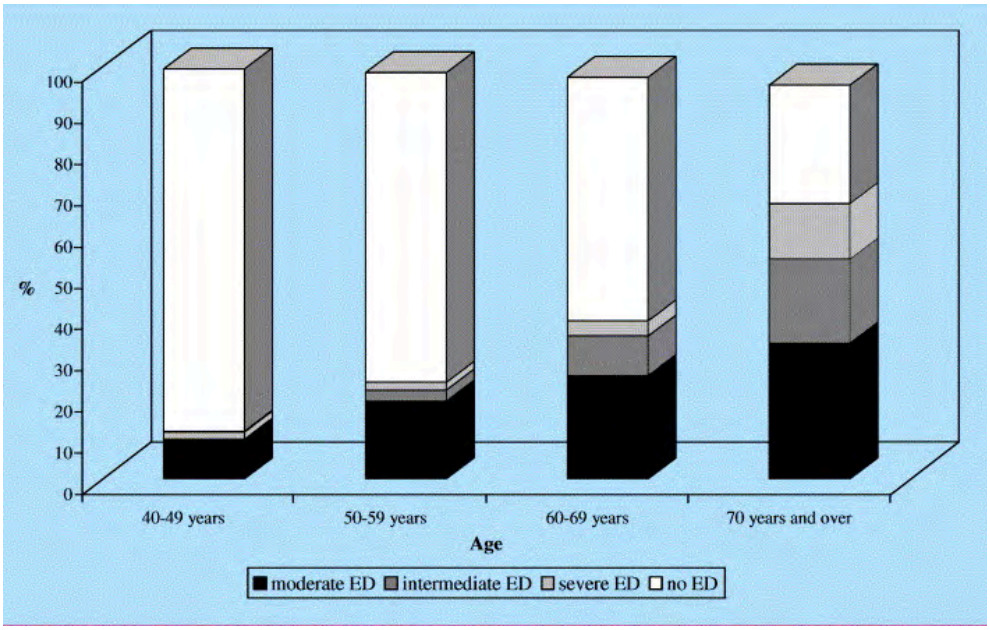
Une enquête a été réalisée en 2002 en France auprès d'hommes âgés de 18 à 70 ans, c'est aujourd'hui l'étude la plus large pour évaluer l'incidence de cette pathologie. Pour la mesurer, 5099 hommes ont été sélectionnés sur un échantillon de 10 000 sujets, et ont répondu à un questionnaire de 55 questions.

La DE est une pathologie fréquente dont l'incidence est directement liée à l'âge. Dans la population étudiée on retrouve une prévalence de 28% d'hommes qui ont eu des problèmes d'érection au cours des 6 derniers mois (5).

Cette prévalence est de :

- 15% chez les moins de 45 ans
- 44% chez les plus de 45 ans

Une autre étude réalisée sur un échantillon représentatif de 1004 hommes en France en 2001, par téléphone, met en avant une prévalence de 31,6% (3). L'augmentation de cette prévalence peut s'expliquer par le fait que la population sélectionnée était plus âgée (de 40 ans à plus de 70 ans). On note donc bien la différence de prévalence en fonction de l'âge. Dans cette dernière étude, la prévalence chez les plus de 70 ans est d'environ de 70%. Ci-après on peut voir les taux d'incidence en fonction des âges. Il est intéressant de noter que la gravité de la DE augmente aussi en fonction de l'âge.



« Répartition de la dysfonction érectile en fonction de l'âge de l'homme et du degré de gravité » (1)

I. 2. Incidence par pays

D'après Ayta IA et al. la prévalence de la DE aura doublé entre 1995 et 2025 et sera de 322 millions d'hommes à travers le monde en 2025 (7). L'émergence des pays en voie de développement, et le vieillissement rapide de ces populations en est une explication.

Alfredo Nicolosi et al. ont publié en 2003 dans la revue « Urology » une étude de mesure de la DE dans ces différents pays (Italie, Malaisie, Brésil et Japon) réalisée avec des échantillons composés de 600 hommes âgés de 40 à 70 ans (8). La prévalence de la DE, après ajustement statistique en fonction de l'âge variait entre les pays, allant de 34% au Japon à 15% au Brésil. Il est difficile d'analyser ces données car la méthode de sélection des sujets et la collecte des données étaient différentes entre les pays (en consultation au Brésil, en questionnaire au Japon et par téléphone en Italie). Les différences de prévalence peuvent aussi s'expliquer par l'influence des facteurs génétiques mais aussi culturels vis à vis de la DE (8).

Par ailleurs, il existe dans tous ces pays une association inverse entre la DE et le niveau d'instruction ou l'activité physique. De plus, il existe une forte corrélation entre la DE et : le vieillissement, la dépression, les maladies prostatiques, métaboliques.

On retrouve aussi dans ces différentes populations une corrélation forte entre la DE et le vieillissement (comme vu au I. 1.). En effet, le risque de DE augmente de 10% par an.

II. Facteurs de risques de la DE et de maladies vasculaires

II. 1. Le Diabète

L'incidence de la DE est plus élevée chez les patients diabétiques. DE et diabète sont étroitement liés car, plus la durée et la gravité du diabète augmentent, plus la DE est importante (9). Ainsi, le risque de développer une DE sera 3 à 7 fois plus important pour un patient diabétique (9) (10). Dans un article publié par l' « American Diabetes Association » (10), la DE est décrite comme touchant 35 à 75% des hommes diabétiques. Le diabète est ici étroitement lié avec la DE, car la majorité des patients diabétiques décrivent l'apparition d'une DE dans les dix années suivant le diagnostic du diabète (9). Le diabète est donc un facteur de risque de la DE.

Le diabète peut être à l'origine d'une DE en impactant les fonctions « psychologiques, neurologiques centrale et périphérique, hormonales (notamment la sécrétion d'androgènes) » (9).

Le diabète, diagnostiqué ou non, peut-être lui-même à l'origine de pathologies cardiovasculaires. En effet, le diabète est considéré depuis longtemps comme facteur de risque des maladies cardiovasculaires : il est intégré au calcul de l'échelle de score de Framingham. Selon l'étude de Framingham (11), la mortalité cardiovasculaire est trois fois plus importante chez les patients diabétiques que chez les patients sains.

Le collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (12) met bien en avant que l'atteinte vasculaire au cours du diabète « concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quelles que soient leurs tailles et les tissus qu'ils irriguent », l'hyperglycémie chronique à la base du diabète est responsable de cette souffrance vasculaire. Les cellules endothéliales, agressées par les trop forts taux de glucose ne vont pas assurer leurs fonctions physiologiques et les agressions ne seront pas réparées correctement.

II. 2. Les dyslipidémies

D'après le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques l'hypercholestérolémie avec notamment des concentrations de LDL-cholestérol élevées, et un ratio « cholestérol total / HDL-cholestérol » important, sont des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires (12). Les concentrations de cholestérol totales sont aujourd'hui utilisées directement dans le calcul de la table SCORE (13). La table SCORE (présentée en Annexe 14) est aujourd'hui un des outils les plus utilisés pour évaluer le risque absolu de survenue d'une affection cardiovasculaire à 10 ans.

Une étude publiée dans l'« American Journal of Epidemiology » (14) a suivi 3250 hommes âgés de 26 à 83 ans, avec une moyenne d'âge à 51 ans. Tous ces hommes n'étaient pas diagnostiqués pour une DE lors de leur inclusion dans cette étude. Ils ont été revus 6 à 48 mois après à la « Cooper Clinic » à Dallas pour les évaluer. Durant ces évaluations, une DE a été signalée chez 71 hommes (2,2% de la population de notre étude) (14). De cette étude a été conclue qu'une augmentation du cholestérol total de 1 mmol.L-1 de sang est associée à une augmentation de risque de développer une DE de 1,32.

De plus, lors d'une autre étude (15), les analyses sanguines de 3547 hommes atteints de DE ont révélé une augmentation du cholestérol total chez 48,4% de la population testée. Cette augmentation est aussi retrouvée chez 70% des hommes âgés de plus de 60 ans et étant atteints de DE, contre 30% dans la population générale des hommes de plus de 60 ans. D'autres études (16) confirment ce lien entre anomalies du profil lipidique et risque de développer une DE. En effet, les hommes ayant une DE sévère ont deux fois plus de chances d'avoir un ratio « cholestérol total / HDL-cholestérol » élevé par rapport aux hommes sans DE. Des taux élevés de LDL-cholestérol, un rapport « cholestérol total / HDL-cholestérol » élevé sont donc des facteurs de risques de DE. On peut parler de facteur de risque car on a pu voir, d'après les travaux de Bodie J. et al. de l'université du Minnesota qu'il y avait une relation effet-dose entre l'augmentation des concentrations d'HDL-cholestérol et le

risque de développer une DE (15). De plus, cette relation est indépendante des autres facteurs de risque de DE (16).

Les dyslipidémies représentées plus particulièrement par le taux de cholestérol total sont donc facteurs de risques de DE et des maladies cardiovasculaires.

II. 3. Obésité

L'obésité, quelle qu'en soit son origine, intervient-elle dans la DE, et de façon plus générale dans les maladies vasculaires ?

Une étude prospective (17) réalisée sur 14 ans a suivi 22 086 hommes américains âgés de 40 à 75 ans, sans maladie chronique avant le début de l'étude. Durant ce suivi, 17,7% de la population a signalé une DE. Dans cette étude, les hommes obèses (Indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m^2) avaient un risque de développer une DE deux fois supérieur aux hommes de corpulence normale (IMC < 25 kg/m^2). De plus, les hommes ayant un IMC compris entre 25 et 26,9 kg/m^2 avaient un risque de 19% de plus de développer une DE ; ceux ayant un IMC entre 27 et 29,9 kg/m^2 avaient un risque de 33% supérieur (17). IMC et DE sont donc étroitement liés.

Inversement, l'activité physique est un facteur protecteur vis à vis du risque de développer une DE. L'activité physique, diminue le risque de développer une obésité et tend à diminuer l'IMC des patients, le sport devient ainsi un facteur protecteur de DE. En effet, les hommes pratiquant une activité physique régulière (course de 1,5h par semaine, ou activité en plein air de 3h / semaine) ont un risque relatif de 20% en moins de développer une DE (17). Les hommes obèses, ne pratiquant pas d'activité physique ont, par ailleurs, un RR de 3,9 de développer une DE, par rapport à une population saine.

D'autres études confirment ce lien entre DE et obésité. De plus, il est mis en avant une relation directe entre la prise de poids de façon générale et la DE. La pratique d'un sport favorise une bonne fonction érectile selon une « relation effet-dose» (18).

L'obésité a été classée par l'« American Heart Association » comme « facteur de risque modifiable majeur » pour la maladie coronarienne (19). De façon plus générale, l'obésité est reliée en tant que facteur de risque aux maladies

cardiovasculaires. En effet, l'obésité augmente la morbidité et la mortalité des pathologies vasculaires. L'activité physique diminue cette morbi/mortalité (20).

L'obésité, à travers plusieurs mécanismes, comme par exemple : l'induction de stress oxydatif, l'augmentation des taux de différentes cytokines, des mécanismes inflammatoires, induit un dysfonctionnement endothélial. Le dysfonctionnement endothélial impacte à la fois la fonction cardiovasculaire et la fonction érectile. DE et maladies cardiovasculaires sont donc des dénominateurs communs d'un même facteur de risque : la prise de poids et plus particulièrement, l'obésité.

II. 4. Tabagisme

Le tabagisme touche 1,1 milliards de personnes dans le monde. C'est une épidémie qui tue plus de 7 millions de personnes chaque année selon l'OMS, et une des premières causes de décès évitable. Le tabagisme impacterait-il aussi la fonction érectile ?

Selon une étude (21) ayant suivi 1329 hommes, la DE est directement liée au fait de fumer ou non. L'impact du tabagisme sur la fonction érectile augmente en fonction du nombre de paquet/années* fumé. De plus, les anciens fumeurs ont un risque accru de développer une DE par rapport aux patients n'ayant jamais fumé. Le sevrage tabagique a un effet bénéfique sur la fonction érectile, notamment les 2-3 premières années qui suivent l'arrêt du tabac. La réversibilité complète intervient seulement 10 ans après l'arrêt, le processus de réparation intervient donc sur plusieurs années (22).

D'autres études (22)(23), fournissent des données permettant de dire que le tabagisme impacte la fonction érectile, jusqu'à multiplier par deux le risque de DE. Il existe une relation effet-dose mais aussi une relation temporelle entre le tabagisme et la DE. Cependant, le rôle du tabagisme sur la fonction érectile est encore peu connu. La physiopathologie sous-jacente dans cette relation est encore floue. Plusieurs preuves semblent mettre en évidence le rôle de l'endothélium vasculaire qui, agressé par le tabac, subit des modifications structurales. Or, l'endothélium

* 10 paquet-années représente le fait de fumer 10 paquets par jour pendant 1 an, ou 1 paquet par jour pendant 10 ans.

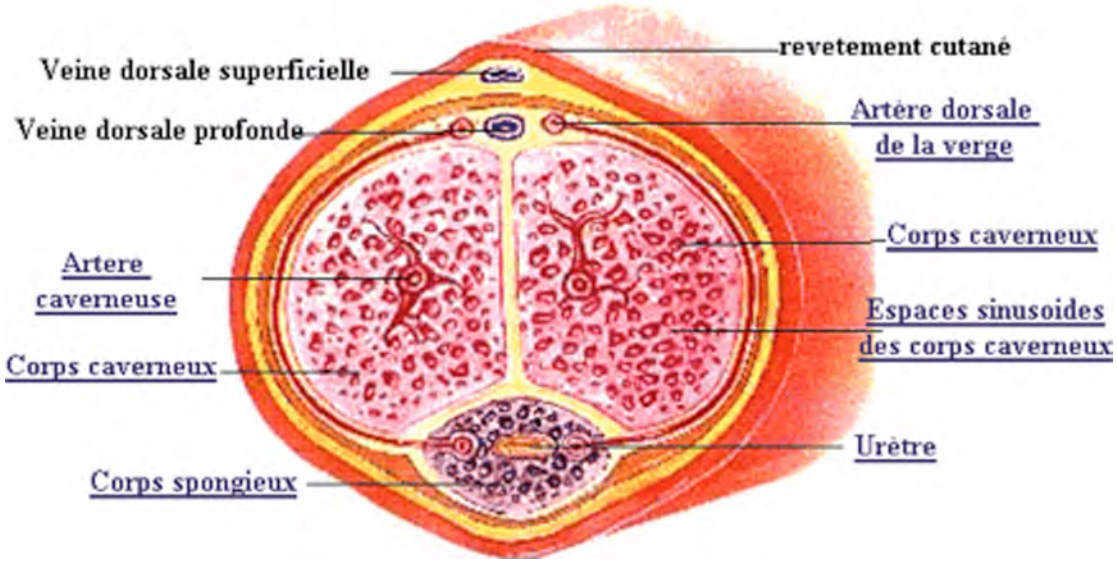
vasculaire est à la base de la relaxation du muscle lisse et donc de l'érection via la voie du NO (voir III.1.).

Le tabagisme est associé à un risque accru d'infarctus du myocarde, d'athérosclérose et de maladies coronariennes (24). Selon l'OMS (25), les fumeurs sont « 2 à 4 fois plus susceptibles » de souffrir de MCV que les non-fumeurs. La table SCORE présentée en *Annexe 14* différencie bien les patients en fonction de leur statut tabagique pour le calcul du risque de MCV. Le tabagisme est donc un facteur de risque de la DE et des MCV. De plus, il est intéressant de constater que la réversibilité de ce facteur de risque intervient après 10 années pour la DE, de 5 à 15 ans pour le risque d'AVC et d'environ 15 ans pour les maladies coronariennes (25). Une physiopathologie commune pourrait lier ces pathologies.

III. Physiologie de l'érection et ses dysfonctions

III. 1. Physiologie de l'érection

Les corps érectiles sont au nombres de trois : 2 corps caverneux cylindriques, et un corps spongieux, central, situé en dessous des corps caverneux. Ces corps se comportent comme des éponges, ils sont formés de fibres musculaires lisses, de tissu conjonctif et de structures vasculaires, le tout entouré par une membrane : l'albuginée. Ces trois corps sont relâchés pendant l'érection.



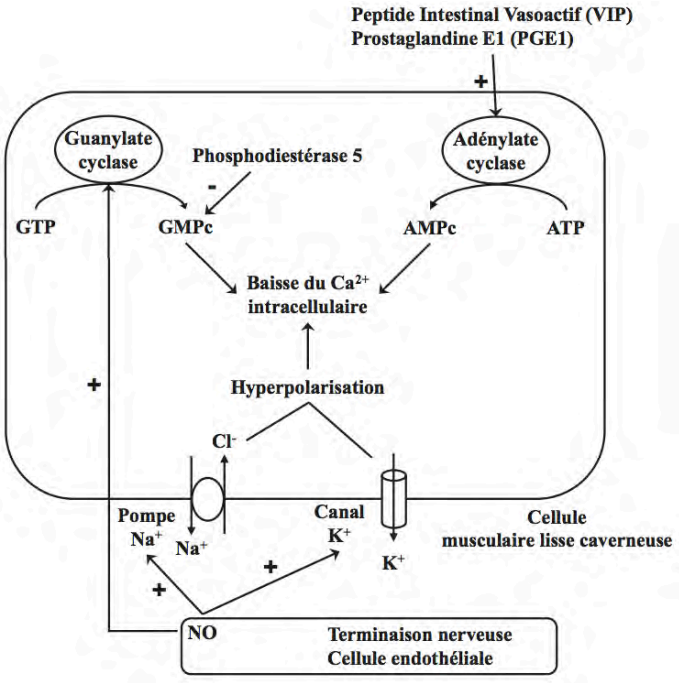
« Coupe transversale de la verge » (26)

L'érection est un phénomène vasculaire sous contrôle neuro-hormonal. Trois grands types d'érection peuvent être décrites en fonction du type de stimulation, mais toutes découlent d'un même mécanisme (27).

- L'érection réflexe liée à une stimulation locale
- L'érection psychogène induite par un stimulus sensoriel
- L'érection nocturne, intervenant notamment durant les phases de sommeil paradoxal ayant une forte imprégnation androgénique

Deux grandes composantes permettent l'érection : un mécanisme vasculaire local et un mécanisme nerveux. La libération du monoxyde d'azote (NO) par les fibres nerveuses du nerf caverneux et du plexus nerveux pelvien induit une relaxation des cellules musculaires lisses du tissu érectile. Cette libération permet l'ouverture des espaces sinusoïdes et leur remplissage de sang artériel. Ce remplissage entraine une compression des veines émissaires sous albuginéales empêchant le retour veineux (28).

La mise en tension de l'albuginée avec l'augmentation du volume des corps caverneux remplis par le sang artériel provoque la rigidité du pénis et donc l'érection. Par ailleurs, lors du remplissage sanguin, les cellules endothéliales (qui tapissent la surface des espaces sinusoïdes) vont être étirées. Cet étirement des cellules va stimuler la sécrétion paracrine du NO qui permettent de maintenir l'érection (27).



« Mécanismes biochimiques du contrôle du tonus de la cellules musculaire lisse caverneuse. » (27)

Sur le plan moléculaire, le NO est le principal protagoniste de la relaxation de l'endothélium permettant l'érection. En effet, en activant la guanylase cyclase, le NO induit une augmentation du GMPc intracellulaire. Ce dernier entraine, via son rôle de second messager, une diminution du calcium intracellulaire et ainsi la relaxation

des cellules musculaires lisses. Cette myorelaxation permettra le remplissage des espaces sinusoïdes (28).
Parallèlement, le NO vient inhiber une phosphodiestérase métabolisant la prostaglandine 2. Cette prostaglandine facilite en retour la libération de NO.

L'érection, est le résultat d'un phénomène nerveux et d'un phénomène vaso-occlusif nécessitant une fonction endothéliale normale.

III. 2. Mécanismes de la dysfonction érectile

La dysfonction érectile peut être d'origine psychogène, organique ou mixte. La forme mixte est la plus fréquente.

III. 2. 1. Dysfonction érectile d'origine psychogène

Le système nerveux central joue un rôle dans la DE d'origine psychogène. Ce trouble peut être dû à un traumatisme personnel, une anxiété ou un manque de désir.
Des anomalies biologiques pourraient être associées et expliquer de façon organique la DE d'origine psychogène. On retrouve souvent dans les DE d'origine psychogène :

- une inhibition du centre parasympathique responsable de l'érection
- un tonus sympathique noradrénergique élevé, témoin d'un stress pouvant être responsable d'une myocontraction trop importante du tissu érectile.

III. 2. 2. Dysfonction érectile d'origine organique

- Causes cellulaires :

La cellule endothéliale, en réponse à un étirement, synthétise le NO pour permettre la relaxation du tissu érectile. Un déficit de NO impacte directement la fonction érectile.

- Causes lésionnelles :

Les lésions de la moelle épinière qu'elles soient traumatiques ou secondaires à une pathologie peuvent être responsables de DE plus ou moins importantes. Les lésions cérébrales sont plus rarement responsables de DE. Ces lésions font suite le plus souvent à un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien (28).

Ces lésions entrainent un défaut de production de NO. Les neuropathies périphériques, conséquences du diabète essentiellement, peuvent entrainer des lésions au niveau des terminaisons périphériques, impactant la production de NO.

Par ailleurs, toutes les causes affectant la vascularisation et l'innervation de la région pelvienne favorisent la DE. On retrouve dans ces causes : les antécédents de chirurgie pelvienne, en radiothérapie, mais aussi la fibrose des corps caverneux post priapisme.

- Iatrogénie médicamenteuse

Le mécanisme d'action de certains médicaments peut interférer avec les mécanismes locaux nécessaires à l'érection. La neurotransmission dopaminergique peut être perturbée par la prise de médicaments inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine mais aussi par les neuroleptiques (28).

Par ailleurs, de nombreux médicaments sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur la fonction érectile, et l'on retiendra essentiellement : les diurétiques (en particulier la spironolactone et les thiazidiques), les béta-bloquants non sélectifs, les hypolipémiants, la digoxine et les anti-androgènes.

- Causes vasculaires

Toute altération de la perfusion pénienne entraine un défaut de remplissage des espaces sinusoïdes du tissu érectile, qui va se traduire par un défaut de rigidité de la verge. Une des causes de ce défaut est l'athérosclérose. L'hypoxie, conséquence de ce défaut de perfusion, empêche le bon fonctionnement des NO synthases (enzyme clef de la synthèse du NO par les cellules endothéliales) (28). Les cellules musculaires lisses ne peuvent donc plus se relâcher normalement.

- Causes hormonales

Les érections nocturnes sont androgéno-dépendantes, elles permettent la trophicité et le bon fonctionnement du tissu érectile. Lors d'un déficit en testostérone, la fonction érectile peut se retrouver impactée. Cette cause explique en partie la prévalence de la DE chez le sujet âgé (27). D'autres part, les dysthyroïdies, les hyperprolactinémies et les hypogonadismes centraux et périphériques peuvent être responsables de DE.

- Autres causes

L'éthylisme chronique, la consommation de toxiques (cocaïne, héroïne, méthadone) augmentent le risque de développer une DE. Les troubles psychiatriques impactent aussi de manière très significative la DE, avec en première ligne la dépression. On retrouve 90% de DE modérée et sévère en cas de dépression sévère (29).

IV. Incidence de la DE dans les MCV

IV. 1. Etude sur la base de données IHCIS

La base de données IHCIS (Integrated Healthcare Information Services National Managed Care Benchmark Database) a été analysée (30). Elle reprend l'historique de plus de 17 millions de citoyens américains, recensant les données de nombreux régimes de santé américains.

Deux groupes ont alors été sélectionnés pour cette étude : un groupe sans DE, et un avec, composés de 12825 personnes chacun. Cette sélection exclue toutes personnes ayant eu des antécédents de maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), angor), de diabète ou de cancers.

Les deux groupes de cette étude sont considérés comme comparables, les taux de patients fumeurs ou atteints d'obésité sont très similaires. La fréquence de patients traités par antihypertenseur ou hypocholestérolémiant sont sensiblement les mêmes *(Annexe 1).* On notera toutefois un âge moyen supérieur dans le groupe de patients atteints de DE vis à vis du groupe de patients non atteints de DE (43,9 ans vs 37,2).

Est observée une augmentation par deux du risque de développer un infarctus du myocarde (IM) chez les patients atteints de DE: Odds ratio = 1,99 (1,17 – 3,38) avec un Intervalle de Confiance à 95% (30), ces valeurs sont obtenues après ajustement en fonction de l'âge au moment du diagnostic de DE, du tabagisme, de l'obésité et de la prise de médicaments.

Cette étude ne concerne malheureusement que les patients atteints de DE qui ont fait la démarche de se faire diagnostiquer et de se traiter. Sans doute ces patients ont une DE à un stade avancé. De plus, l'impact des traitements de la DE ne sont pas pris en compte dans cette étude, et il aurait était intéressant d'étudier une autre cohorte atteinte de DE mais non traitée pour connaître le facteur protecteur ou non des traitements de la DE vis à vis des MCV. La différence d'âge entre nos deux

groupes peut biaiser nos résultats, mais il semble peu probable que l'augmentation du risque soit uniquement due à cette différence.

IV. 2. Essai clinique sur le cancer de la prostate

Au cours d'un essai clinique (31) sur la prévention du cancer de la prostate suivant 18 882 hommes sur 7 ans, l'incidence de la DE et le lien avec l'incidence de pathologies cardiovasculaires ont été mesurées. Etant donné que le médicament étudié pouvait avoir des effets secondaires sur la fonction érectile, les patients sont régulièrement évalués pour la DE. 4247 hommes sans DE et sans antécédent de maladie cardiovasculaire au moment du recrutement sont suivis de manière prospective. Notre échantillon d'hommes fait partie du groupe placebo de l'étude pour ne pas subir de biais dû au traitement.

Dans cette population, pendant les 7 ans de cette étude, il est recensé 486 évènements cardiovasculaires. 113 patients ayant subi ces évènements n'ont pas eu de DE avant ou après leurs problèmes CV, contre 255 où la DE est survenue avant et 118 après. (En *Annexe 7* sont présentées les incidences de toutes les pathologies cardiaques). Après ajustement des covariables le risque relatif (RR)* pour un intervalle de confiance à 95% de développer une DE avant un infarctus du myocarde ou avant une angine de poitrine est de 1,37 pour une p-value de 0,02. Les résultats sont statistiquement significatifs mais pas assez important pour faire de la DE un signe avant-coureur systématique de pathologies cardiovasculaires.

Par ailleurs, en incluant aussi les patients ayant présenté un épisode de DE avant la sélection des sujets, les résultats obtenus sont plus encourageants : voir en *Annexe 8*. En effet, ici on retrouve un risque relatif de 1,55 pour une p-value <0,001 de déclencher un infarctus du myocarde ou un angor après diagnostic d'une DE.

Il aurait été intéressant de séparer les patients atteints de DE en sous-groupe en fonction de leurs traitements ou non contre la DE. En effet, nous ignorons combien ont été traités avec des inhibiteurs de la PDE5. Toutefois, on n'évalue les effets indésirables du type IM ou angor instable qu'à seulement une fréquence comprise

* RR (Risque Relatif) : mesure statistique, évaluant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

entre 1/1000 et 1/10 000 (32) pour ces traitements, ce qui reste faible pour inclure un biais dans cette étude.

Pour réellement conclure sur la DE en tant que symptôme sentinelle de maladies cardiovasculaires. Nos patients auraient pu être séparés dans différents groupes en fonction de la prise de traitements antihypertenseurs ou diurétiques, la potentielle DE iatrogéniquement induite aurait alors pu être exclue.

IV. 3. Méta-analyse de l' « American Heart Association »

Une méta-analyse permet de réduire les biais de sélection des patients des diverses études mais aussi les biais d'interprétation des différents auteurs. C'est pourquoi l'« American Heart Association » a mené une méta-analyse (33) regroupant 16 études incluant au total 92 757 patients avec un suivi moyen de 6,1 années (les différentes études de notre méta-analyse sont présentées en *Annexe 2*). Dans toutes ces études, le diagnostic de la DE est basé sur le score IIEF, et il est intéressant que toutes nos études dépistent de la même façon les patients avec DE.

Les MCV regroupent dans notre étude, les infarctus du myocarde, les évènements cérébrovasculaires, mais aussi la mortalité cardiovasculaire. Le risque relatif d'apparition de ces situations cliniques est plus élevé chez les patients atteints de DE. Par ailleurs, la mortalité toutes causes confondues est aussi augmentée dans le groupe de patients atteints de DE. Le risque relatif de présenter un événement cardiovasculaire quand on est atteint de DE par rapport à un groupe non atteint est de 1,44, celui de mortalité cardio-vasculaire est de 1,19 et celui d'infarctus du myocarde est de 1,62 les autres risques relatifs sont présentés en *Annexe 3*. Enfin, le risque relatif de mortalité toutes causes confondues est de 1,25 et celui des évènements cérébrovasculaires est de 1,39. (33)

En outre, il est montré que les taux de dépression sont augmentés chez les patients atteints de DE ou de MCV. La dépression impacte directement le fonctionnement érectile et, de plus, elle aggrave la condition physique. Il est donc normal de trouver la prévalence de la dépression augmentée dans ces maladies.

IV. 4. Quelles pathologies cardiovasculaires en lien avec la dysfonction érectile ?

Un article publié en 2011 par Dong JY et al. (34) analysant plusieurs études de cohorte prospective (36 744 participants ont été inclus dans la méta-analyse), montre que les hommes atteints de DE ont un risque relatif de 1,48 pour les maladies cardiovasculaires toutes causes confondues, un risque relatif de 1,46 pour les maladies coronariennes et enfin de 1,35 pour l'AVC. Ces résultats confirment les résultats des études précédentes.

Il est difficile d'évaluer l'incidence exacte de la DE dans chacune des différentes pathologies. Cependant, dans les pathologies cardiovasculaires étudiées, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde sont les deux pathologies pour lesquelles les incidences après diagnostic de la DE sont les plus significatives. On les retrouve systématiquement dans toutes les études traitant de la dysfonction érectile et des pathologies cardiovasculaires. L'AVC arrive en troisième position mais n'est pas systématiquement étudié. A contrario, il semble très peu probable que l'arythmie ait un lien avec la présence ou non d'une DE (31). De plus l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ne semble pas avoir de corrélation avec la présence ou non d'une DE, elle ne peut donc pas être utilisée comme outil de dépistage d'une AOMI sous-jacente (35) (36).

Par ailleurs, la DE semble être encore plus précoce que certains facteurs de risques étudiés aujourd'hui pour prédire les évènements coronariens, et ce, indépendamment du calcul d'un score de risque reconnu comme le score de Framingham (37) (38). En effet, chez les patients, on voit apparaître la DE de façon plus précoce qu'une élévation de la CRP, ou qu'une calcification des artères coronaires, qui sont 2 des facteurs de risques traditionnellement utilisés pour évaluer le risque coronarien. La présence d'une DE, présage la présence d'une future athérosclérose indépendamment des facteurs de risques coronariens traditionnels.

V. Traitements de la DE et leurs conséquences.

V. 1. Quels sont les traitements de la DE

Les traitements de la DE reposent soit sur des thérapies systémiques par voie orale, soit sur des traitements locaux. Il est choisi de ne pas traiter les cas particuliers d'hypogonadisme et d'insuffisance androgénique dans ce chapitre.

V.1.1 Traitements systémique

Les traitements de première intention de la DE sont les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) administrés par voie orale (39).
Les inhibiteurs de la PDE5 complètent le rôle physiologique du monoxyde d'azote (NO). En effet, lors d'une excitation le NO entraine une augmentation du GMPc, entrainant une diminution du calcium intracellulaire. Cette baisse de calcium intracellulaire entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses caverneuses, permettant le remplissage des corps caverneux et donc de l'érection.
Les inhibiteurs de la PDE5 limitent la dégradation de ce GMPc pour qu'il puisse jouer son rôle. Ces médicaments ne sont efficaces que s'il y a stimulation sexuelle (40). Dans cette classe de médicaments il existe : l'Avanafil (SPEDRA®), le Sildénafil (VIAGRA®), le Tadalafil (CIALIS®) et le Vardénafil (LEVITRA®). Le Sildénafil doit être pris 1h avant une relation sexuelle et sa durée d'action est de 4 à 5 heures, tandis que le Tadalafil peut être pris 30 minutes à 12 heures avant la relation, et sa durée d'action est de 36 heures (32) (41).
Ces molécules sont soumises à prescription médicale. Elles sont contre-indiquées entre autres chez un patient avec un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC datant de moins de 6 mois, d'hypotension artérielle, d'hypertension artérielle ou de troubles du rythme non contrôlés.

Dans les traitements de la DE est retrouvée en seconde intention la Yohimbine (YOCORAL®), qui est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha 2-adrénergiques

(42). Ces propriétés antidopaminergiques ainsi que son activité sur les récepteurs sérotoninergiques et cholinergiques sont discutées. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, et un délai de 2 à 3 semaines peut être nécessaire pour avoir les premiers effets. Aujourd'hui, le YOCORAL® n'est pratiquement plus prescrit.

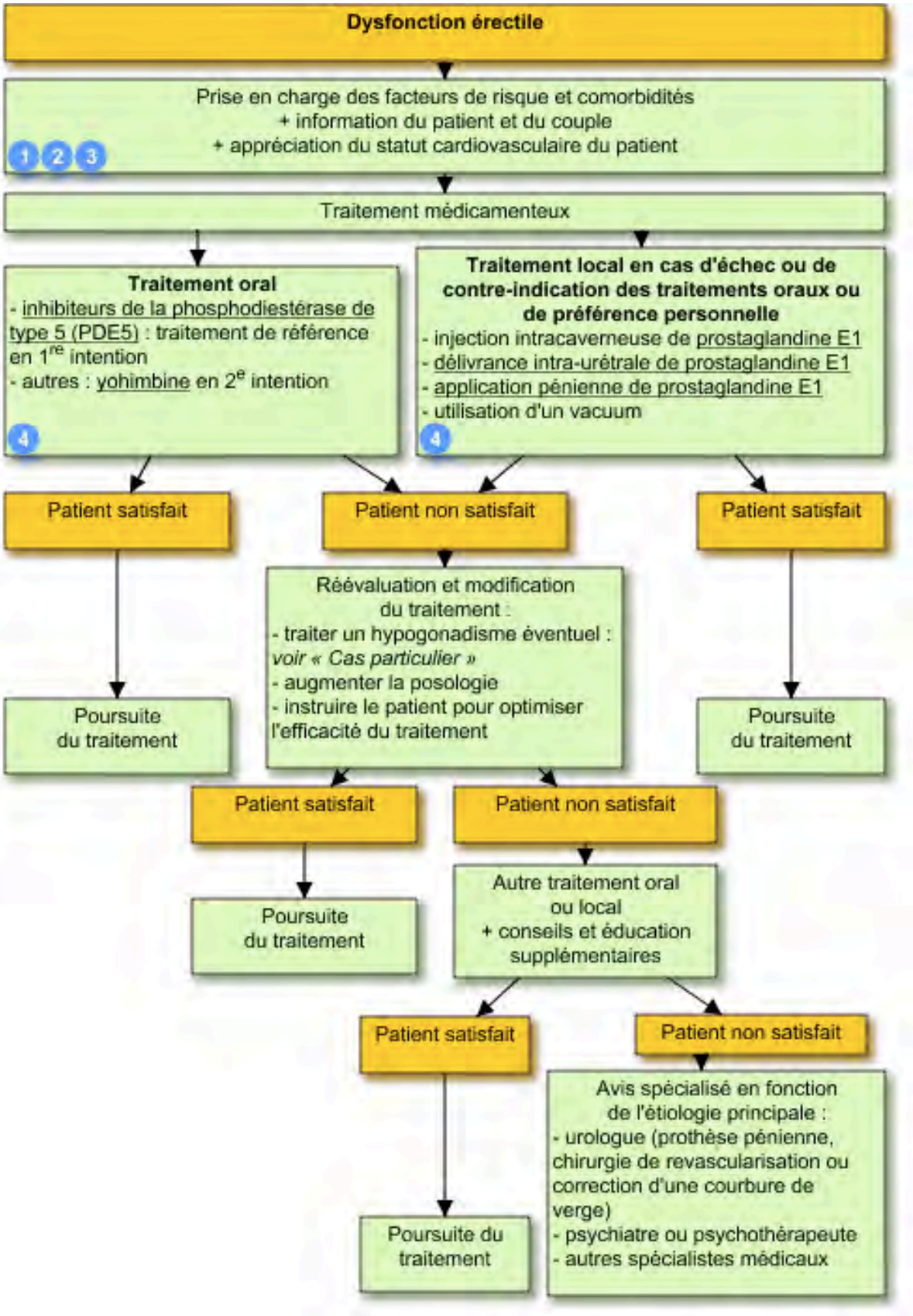
V.1.2. Traitements locaux

L'Alprostadil (EDEX®, CAVERJECT®) est remboursé par la sécurité sociale en tant que médicament d'exception pour des troubles de l'érection liés à certaines pathologies : « 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) ou de la radiothérapie abdominopelvienne, séquelles du priapisme, neuropathie diabétique avérée, sclérose en plaques » (43). L'Alprostadil est une prostaglandine PGE1 qui induit la relaxation des muscles lisses du corps caverneux permettant l'érection.

Il existe aussi un dispositif médical : le VACUUM® (44), c'est une pompe manuelle permettant de faire le vide autour du pénis pour obtenir une érection mécanique qui sera maintenue par un anneau de constriction.

Par ailleurs, en dernière intention, la mise en place de prothèse peut être réalisée. Il en existe de différents types, des rigides, semi-rigides, malléables ou gonflables.

Arbre décisionnel du traitement de la dysfonction érectile (39)



V. 2. Existe-t-il une amélioration ou une dégradation des MCV sous traitement de la DE ?

Pour ce chapitre, nous allons nous intéresser aux traitements par voie orale, et notamment aux traitements les plus prescrits : les inhibiteurs de PDE5.

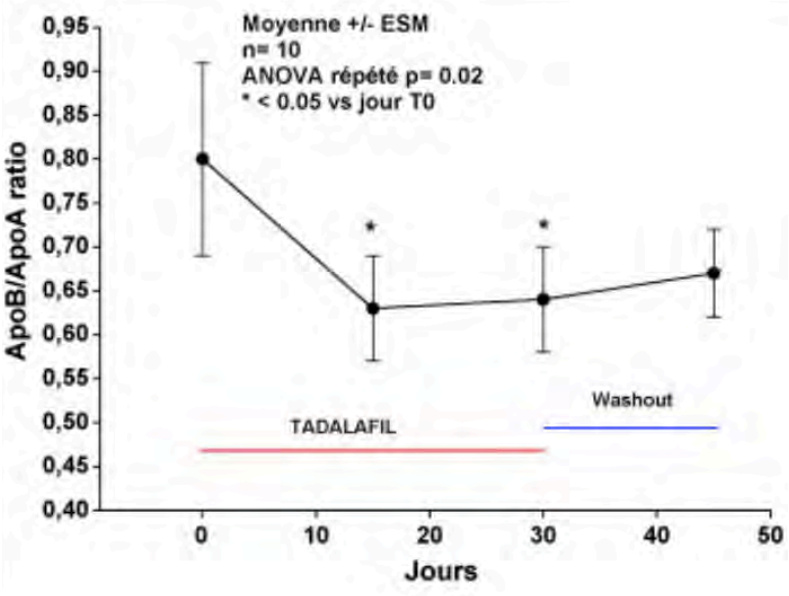
V.2.1. Intérêt du Tadalafil dans le rapport ApoB/ApoA-1

Dans la revue « Progrès en Urologie », les chercheurs s'interrogent sur le rôle du Tadalafil en tant que facteur protecteur des risques cardiovasculaires.

Dans cette étude (45), un groupe de dix patients âgés de 30 à 56 ans est traité par Tadalafil pendant 1 mois à une posologie de 10mg un jour sur deux. Chez ces patients, il est mesuré le cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B et A-1 (ApoB et ApoA-1). Ces analyses sont effectuées à J0 (T0), J+15 (T1), J30 (T2) puis 15 jours après l'arrêt du traitement par Tadalafil (T3).

ApoA-1 est le constituant principal des lipoprotéines de forte densité (HDL-c) et ApoB le constituant principal des lipoprotéines de faible densité (LDL-c). Un taux élevé de LDL-cholestérol et un rapport ApoB/ApoA-1 important est synonyme de facteur de risque cardiovasculaire.

On peut observer en *Annexe 9* l'évolution des différentes constantes mesurées pendant l'étude. De plus, sur la courbe ci-dessous on remarque la diminution du rapport ApoB/ApoA lors du traitement par Tadalafil.



Cette diminution peut être expliquée par le fait que l'inhibition des phosphodiestérases réduit l'activation des *peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPARγ)* qui régulent eux-mêmes l'expression du gène codant pour l'Apo-B (46).

Cependant, cette étude peut être critiquée, l'échantillon est très faible (10 personnes) et les résultats n'ont pas été comparés avec un groupe ayant reçu un placebo.

V.2.2. Effets du Silfénafil sur la fonction vasculaire coronaire et périphérique, l'activation plaquettaire et l'ischémie.

L'article publié dans le « *Journal of the american college of cardiology* » (47) a analysé plusieurs études qui se sont intéressées aux bénéfices potentiels du sildénafil sur la fonction cardiovasculaire. Lors de ces différentes recherches, il est comparé un traitement par Sildénafil à une dose de 100mg par rapport à un traitement par dinitrate d'isosorbide (RISORDAN*) ou bien par Vérapamil*. Les résultats de ces différentes recherches sont comparés aux résultats d'une administration de placebo.

Durant ces études, il est recherché l'effet d'un traitement par Sildénafil sur la circulation coronarienne et périphérique, sur la fonction plaquettaire ou sur les ischémies myocardiques.

En effet, une de ces études a été faite sur 15 patients atteints de coronaropathie (présence d'une plaque d'athérome ou d'une sténose significative (>50%) dans les artères coronaires), et 9 patients ayant les artères coronaires normales sous angiographie. Il a été mesuré la dilatation de l'artère brachiale en fonction du flux sanguin en réponse à un stress physiologique. Pour cette étude, tous les patients ont arrêté leurs traitements chroniques et du sildénafil, du Vérapamil ou du placebo leur a été administré. On observe une vasodilatation significative 30min après

* le RISORDAN est un dérivé nitré indiqué dans le traitement préventif de la crise d'angor ou de l'insuffisance cardiaque gauche.

* le Vérapamil est un inhibiteur calcique à tropisme cardiaque, indiqué dans l'hypertension artérielle et dans le traitement de l'angor stable

administration de Sildénafil, atteignant 6,9% (± 1,3%), de dilatation de plus par rapport au placebo, tandis que le traitement par Vérapamil provoque une vasodilatation de 8,4% (± 1,1%). D'autres part, il est observé une vasodilatation des artères coronaires chez les patients atteints de coronaropathie, cette vasodilatation est aussi observée dans les segments d'artères possédant une athérosclérose entrainant une sténose de celle ci. Cette vasodilatation observée est similaire à celle observée après traitement par Vérapamil, cet effet secondaire du traitement par Sildénafil pourrait avoir des répercussions positives chez les patients atteints de DE et nécessitant un traitement pour l'hypertension artérielle ou l'angor stable. On remarque d'ailleurs, une légère baisse de la pression artérielle systolique après traitement par Sildénafil 100mg (47).

Dans une autre partie de ces recherches, l'effet du Sildénafil sur l'expression des glycoprotéines IIb/IIIa à la surface des plaquettes a été étudié. L'expression de ces glycoprotéines conditionne l'adhérence et l'agrégation plaquettaire (47). Le sildénafil atténue l'expression de ces glycoprotéines à la surface des plaquettes, il diminue donc l'activation des plaquettes via ce récepteur. Cette diminution d'activation permet de prévenir la formation de caillots sanguins et donc, de réduire le risque d'AVC ou d'infarctus du myocarde.

Ces études possèdent des limites pour extrapoler les résultats à l'ensemble des patients traités par IPDE5 dans la population. Dans ces études, le traitement par Sildénafil est de courte durée et à une posologie unique de 100mg (la posologie usuelle est de 50 mg à prendre selon les besoins). En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg/jour (40).

Les différents résultats peuvent s'expliquer par la potentialisation du NO par les IPDE5 expliqués dans le V.1.1.

V.2.3. IPDE5 et augmentation de la vasodilatation chez des patients insuffisants cardiaques chroniques.

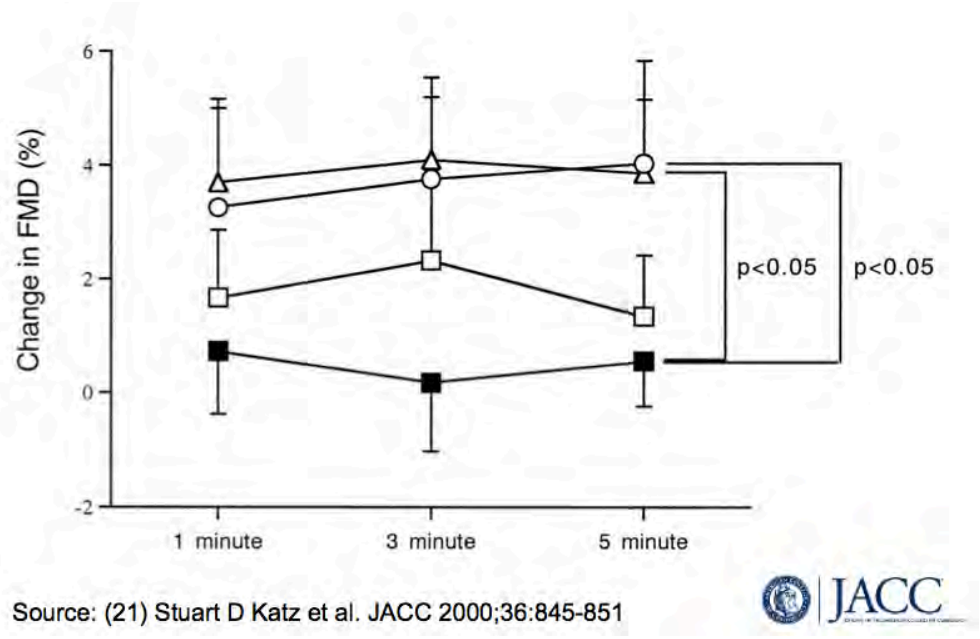
Une autre étude publiée par le « Journal of the American College of Cardiology » s'intéresse à la dilatation induite par le flux (après une occlusion artérielle de 1, 3 ou 5 minutes) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque mixte (48). Il sera étudié l'effet du Sildénafil sur cette dilatation induite par le flux.

La PDE5 régule la réponse des muscles lisses vasculaires en catabolisant le GMPc en métabolites inactifs.

Cette étude randomisée est réalisée en double aveugle et comparée à un placebo, elle inclut 39 hommes et 9 femmes insuffisants cardiaques.

La vasodilatation induite par le flux est mesurée par échocardiographie, on mesurera cette vasodilatation après 1, 3 et 5 minutes d'occlusion artérielle à l'aide d'un brassard.

La population est divisée en quatre groupes recevant 12,5 ; 25 ; 50mg de Sildénafil, ou un placebo. Avant l'administration du traitement, la dilatation induite par le flux ne différait pas entre les 4 groupes (48).



Variation moyenne de la dilatation induite par le flux, par rapport aux valeurs de prétraitement après libération de 1, 3 et 5 minutes d'occlusion artérielle chez des patients traités par placebo (carrés noirs), 12,5mg de sildénafil (carrés blancs), sildénafil 25mg (cercles blancs) et sildénafil 50mg (triangles blancs)

On peut voir sur la figure ci-dessus que la dilatation est significativement plus importante pour les groupes recevant 25 ou 50mg de Sildénafil en comparaison aux groupes recevant le placebo ou même 12,5mg de Sildénafil. La pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque ne sont pas significativement différentes avant et après le traitement.

On peut donc conclure que l'administration d'une dose de Sildénafil à 25 ou 50mg potentialise la vasodilatation en réponse à un flux plus important. Cette observation pourrait s'avérer utile chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique mixte. En effet, ces patients-là ont une réponse vasodilatatrice moins importante que les patients normaux.

Il serait intéressant de faire les mêmes mesures après un traitement sur le long cours, en effet les résultats de cette étude ne sont basés que sur une dose unique de Sildénafil.

V.2.4. Analyse rétrospective sur les effets cardiovasculaires du Tadalafil

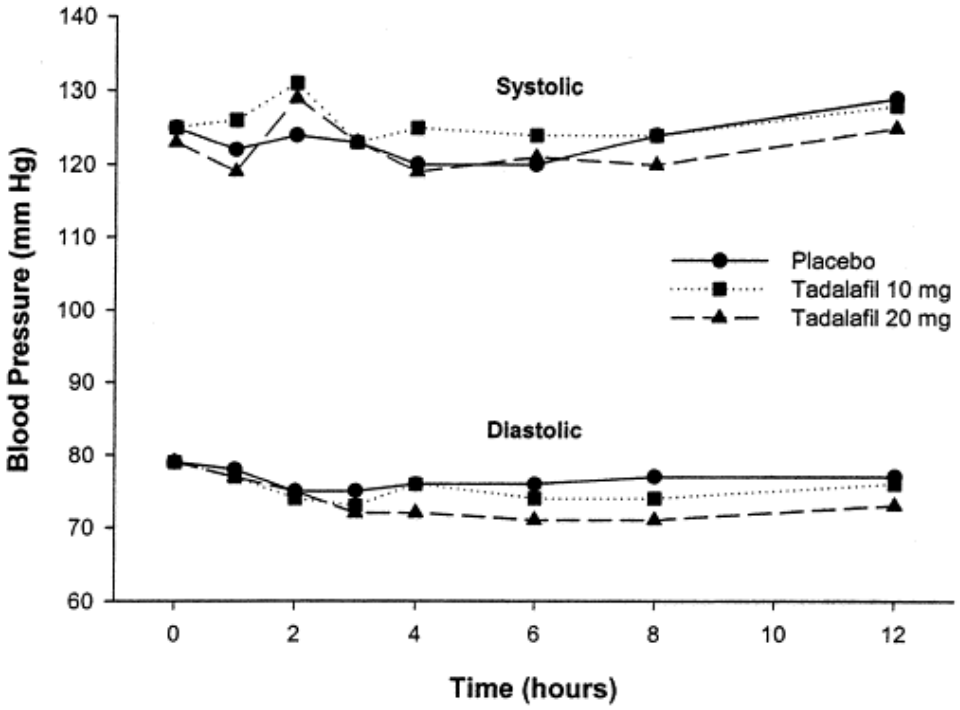
Une analyse de 35 essais cliniques contrôlés et 8 essais ouverts incluant un total de 12 167 patients traités par Tadalafil a été publié dans « The journal of sexual medecine » (49). Il résulte de cette étude que le taux d'infarctus du myocarde chez les patients traités par Tadalafil est de 0,33 pour 100 patient-années* tandis que le taux d'infarctus du myocarde pour les témoins est de 0,41 pour 100 patients-années. De plus, on retrouve un taux de mortalité cardiaque de 0,12 pour 100 patients-années chez les sujets ayant reçus du Tadalafil contre 0,26 pour ceux non traités. Il est intéressant d'observer des taux inférieurs pour les patients traités par Tadalafil même si les résultats ne sont pas significatifs, la différence entre les différents taux n'est pas assez importante et le nombre de sujets placebos est faible (2118) en comparaison aux sujets traités par Tadalafil.

* 10 patient-années représentent un suivi de 10 sujets durant 1 an ou de 1 sujet durant 10 ans. Un taux de 0,33 pour 100 personne-années représente par exemple une incidence de 1 cas d'IM pour un suivi de 333 patients pendant 1 an.

V.2.5. Effets cardiovasculaires du tadalafil chez des patients traités par antihypertenseurs.

L'administration quotidienne de 20mg de Tadalafil chez plus de 4000 sujets a montré un changement de la pression artérielle égale à celle observée chez les patients sous placebo (50). Cette étude est intéressante car elle suit les sujets sur une longue période de temps (26 semaines). Le taux de mortalité cardiaque, d'AVC thrombotique est égal entre les populations traitées et celles non traitées.

Par ailleurs, on peut observer dans la figure ci-dessous que la prise unique de Tadalafil diminue la pression artérielle sur une courte période de temps (50).

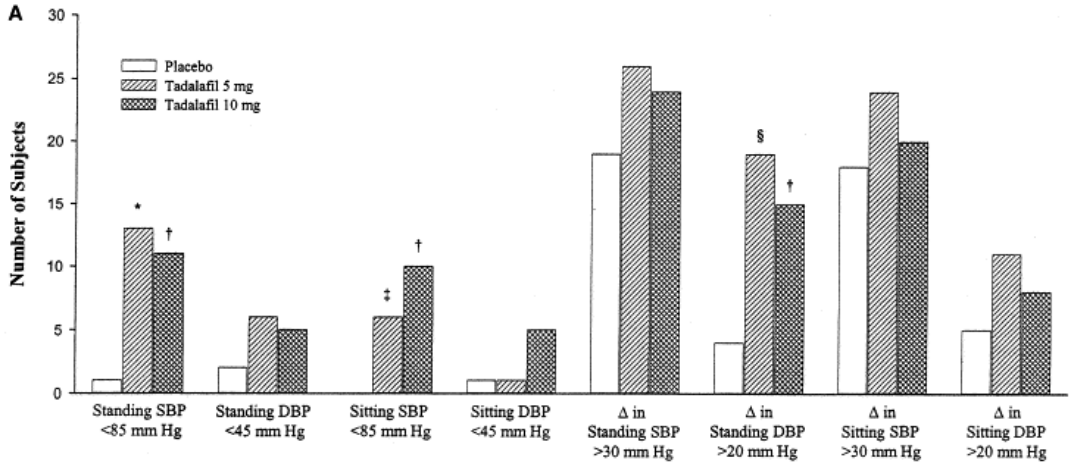


Les différences observées entre les groupes sont très faibles mais statistiquement significatives.

De plus, les mesures de pressions artérielles présentées en Annexe 10 révèlent un léger risque d'hypotension au premier jour de traitement, ainsi qu'après 10 jours de traitement pour les patients traités par Tadalafil.

Il est intéressant de remarquer qu'il y a de légères différences entre le Tadalafil et le placebo au niveau de la pression artérielle, sur une courte période de temps (12 heures ou 10 jours). Alors que, sur une grande période de temps (26 semaines) ces différences n'apparaissent plus.

Cependant, ces études sont réalisées chez des sujets sains. La DE et les maladies cardiovasculaires présentent les mêmes facteurs de risques (comme vu au II).
De plus, les traitements de la DE ont des propriétés vasodilatatrices, on peut donc supposer que les écarts de mesures entre les groupes traités ou non par Tadalafil seraient plus importants dans une population hypertendue.
Dans ce sens, une étude sélectionnant des sujets atteints d'angine chronique de poitrine et traités par des dérivés nitrés a été menée, les effets hémodynamiques du Tadalafil sont alors étudiés (50).
Après une dose orale unique de 5 ou 10mg de Tadalafil, la diminution de la pression artérielle est alors étudiée, les résultats sont présentés dans le schéma ci-dessous :



« Nombre de sujets présentant des baisses de pression artérielle après administration de nitroglycérine sublinguale à 0,4mg administrée avec des doses orales de Tadalafil 5mg (n=50), 10mg (n=50) au jour 1 » (50) Les mesures sont réalisées en position debout (standing) ou assise (sitting).

Un nombre plus important de patients présente des valeurs différentes avec un écart de plus de 20 ou 30 mmHg dans les groupes traités par Tadalafil.
Le traitement par Tadalafil potentialise alors l'effet hypotenseur du traitement par dérivés nitrés**.** Par précaution, les traitements de la DE seront donc contre-indiqués chez les patients à risque d'hypotension ou traités par antihypertenseurs (50).

Selon des études croisées, randomisées en double aveugle (51), pour des patients recevant un traitement antihypertenseur, il semblerait qu'il y ait une différence de baisse de pression artérielle comprise entre 3 et 7 mmHg entre l'association avec le Tadalafil ou le placebo. En Annexe 11, on peut voir les différentes courbes de pression artérielle en fonction de l'antihypertenseur associé au traitement par Tadalafil 10 mg ou placebo : Enalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion), Métoprolol (bétabloquant), Bendrofluméthiazide (diurétique thiazidique).

Il est intéressant de noter que les proportions d'évènements indésirables pouvant être associés à une baisse de la tension artérielle sont égales dans les deux groupes et dans toutes les études (51). La réduction de la tension artérielle statistiquement significative, n'est pas préoccupante car jamais corrélée avec des effets indésirables ou même des évènements cliniques comme l'apparition de symptômes hypotensifs.

L'association du Tadalafil avec un, deux ou trois traitements antihypertenseurs dans des études cliniques de phase 3 n'a montré aucune baisse significative de la pression artérielle pouvant avoir un impact sur le plan clinique entre les groupes recevant le placebo ou le Tadalafil. Lors de ces études les patients étaient traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion à 56,5%, des antagonistes calciques à 35,8%, les diurétiques thiazidiques ou apparentés à 24,9%, des bétabloquants à 14,1%, des alpha-bloquants à 13,5% ou des diurétiques de l'anse à 3,7%.

Les inhibiteurs de PDE5 agissent selon un mécanisme vasodilatateur différent des autres traitements antihypertenseurs, et il n'existe donc pas de relation synergique entre les différentes thérapeutiques et le Tadalafil.

V.2.6. Conséquences vasculaires du Sildénafil

Les effets hémodynamiques du Sildénafil sont étudiés chez des hommes ayant une sténose d'au moins une artère coronaire > à 70% (une coronaropathie avec une sténose de plus de 70% est considérée comme grave). L'âge moyen de la population de cette étude (52) publiée dans « The New England Journal of Medicine » est de 61 +/- 11 ans. Les valeurs après administration de Sildénafil 100mg sont comparées aux valeurs de bases sans administration de traitement. Aucune de ces mesures (à savoir : la pression artérielle systolique et diastolique, la pression des artères pulmonaires, la pression auriculaire droite, la fréquence et le débit cardiaque) n'ont été significativement différentes lorsqu'on les compare aux valeurs de bases. Ces résultats sont détaillés en Annexe 12.

De plus, aucun effet indésirable cardiovasculaire dû au sildénafil n'a été détecté chez ces hommes atteints de coronaropathie grave. Les données des études de phase IV (étude de suivi sur le long terme alors que le médicament est autorisé sur le marché) réalisées par la « Food and Drug Administration » ont rapporté des effets indésirables graves cardiovasculaires : des infarctus du myocarde après exposition au sildénafil et avant tout rapport sexuel (ce qui exclut l'effort physique comme déclencheur de l'événement) (52). Cependant, ces évènements sont considérés comme attendus chez les populations traitées par sildénafil. Le petit nombre de ces évènements ne permet pas de les associer avec certitude à la prise du sildénafil.

L'innocuité globale du sildénafil est accepté, il n'a pas été prouvé de lien entre le sildénafil et les évènements indésirables cardiovasculaires (53).

Dans un article publié dans « The Lancet », le sildénafil est même considéré comme pouvant « être utilisé par les patients présentant un risque significativement accru d'évènements cardiovasculaires, malgré les conseils du fabricant » (53).

Les effets indésirables liés au sildénafil sont transitoires, légers et associés à une vasodilatation. Sont retrouvés : maux de tête pour 16% des patients, bouffées vasomotrices pour 10%, étourdissements pour 2%, enfin, l'incidence d'hypotension ou d'hypotension orthostatique est inférieur de 2% et est comparable à la population recevant le placebo (54).

V.2.7. Compte rendu de la 2ème conférence de Princeton (55)

Le panel de scientifiques réunis à Princeton dans le New Jersey en 2004, dans le cadre de la deuxième conférence de Princeton, regroupait des scientifiques de la société internationale de médecine sexuelle, de la société européenne de médecine sexuelle et de la société de médecine sexuelle d'Amérique du nord. Un des buts était, entre autres, d'examiner les données sur l'innocuité ou le risque associé aux traitements des inhibiteurs de la PDE5 existants.

Dans son rapport, les études de post-commercialisation approuvées par la « Food and Drug Administration » n'ont montré aucune augmentation de la mortalité ou du taux d'infarctus du myocarde. De plus, aucune aggravation de pathologies cardiovasculaires existantes n'est liée à l'administration des inhibiteurs de la PDE5.

La prise de ces traitements est contre-indiquée chez les patients à haut risque cardiovasculaire : patients dont la pathologie cardiovasculaire contre-indique l'activité sexuelle en elle-même (angine de poitrine instable, hypertension artérielle non contrôlée, infarctus du myocarde récent, arythmie non contrôlée…). De plus, une évaluation cardiaque plus poussée, notamment grâce à une épreuve d'effort est nécessaire chez les patients à risque intermédiaire ou indéterminé. Les patients à risque intermédiaire sont les patients possédant 3 ou plus de 3 des facteurs de risques suivants : sexe masculin, âge, hypertension, diabète, fumeur, dyslipidémie, mode de vie sédentaire, antécédents familiaux de coronaropathie.

Les traitements de l'angine chronique peuvent nécessiter une adaptation s'ils sont co-délivrés avec des inhibiteurs de la PDE5, comme vu plus haut avec les dérivés nitrés.

De plus, le Vardénafil n'est pas conseillé chez les patients recevant des anti-arythmiques de classe Ia (représentés par la quinidine et ses dérivés) ou III (amiodarone) pouvant entrainer des modifications de l'ECG, ou chez ceux possédant un espace QT long. Le sildénafil et le tadalafil ne sont pas contre-indiqués chez tous ces patients. Par ailleurs, certaines études ont montré que « l'administration d'inhibiteurs de la PDE5 a amélioré certains aspects de la fonction cardiovasculaire » (55).

D’autre part, la diminution de la pression artérielle entrainée par les inhibiteurs de la PDE5 est considérée comme « cliniquement non significative » chez les patients sains (55). La prudence est recommandée chez les patients à risque d’hypotension artérielle, cependant les inhibiteurs de la PDE5 ne sont pas contre-indiqués formellement chez les patients recevant un traitement antihypertenseur.
Les inhibiteurs de la PDE5 sont métabolisés par le CYP 3A4, il peut être nécessaire d’augmenter ou de diminuer les doses en cas d’insuffisance hépatique ou en cas de co-administration avec des inducteurs ou des inhibiteurs de la dégradation métabolique de ces traitements.

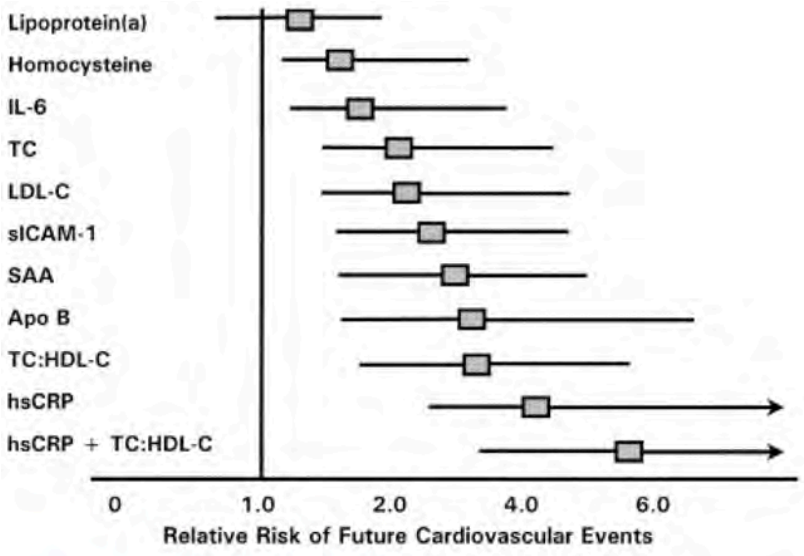
Par ailleurs, comme vu dans le V.2.1. et le V.2.2., on s’interroge sur le rôle de protecteur cardiovasculaire que pourrait avoir les traitements inhibiteurs de la PDE5, mais il est aujourd’hui difficile de conclure sur ce rôle. Cependant, il est intéressant de rappeler qu’en 1996, lorsque les laboratoires Pfizer isole le premier IPDE5: le sildénafil, son but premier était de traiter l’angine de poitrine (56).

VI. Dysfonction érectile, facteur prédictif des pathologies cardiovasculaires.

Parce que maladies cardio-vasculaires (MCV) et dysfonction érectile (DE) ont les mêmes facteurs de risque, étudions la DE comme marqueur de dépistage, de sévérité ou d'évolution dans les MCV (33). L' « American Heart Association » décrit la DE comme pouvant « précéder la MCV de 2 à 5 ans, la DE fournit alors un temps précieux pour corriger les facteurs de risque et ainsi améliorer le pronostic d'une MCV » (33). Il paraît évident d'après toutes les études décrites en suivant que la DE précède les MCV, même si les liens physiopathologiques n'ont pas tous été élucidés.

VI. 1. Dysfonction érectile et protéine C réactive (CRP).

Dans une étude publiée dans « Currents Problems in Cardiology » des nouveaux bio-marqueurs de dépistage des MCV sont recherchés par Bassuk L. et al. Le dosage « hautement sensible » de la CRP (hsCRP) est présenté comme le « plus puissant prédicteur de risques cardiovasculaires » (57) pour prédire un infarctus du myocarde, un AVC, une maladie artérielle périphérique ou même un arrêt cardiorespiratoire chez des personnes sans antécédents de maladies cardiovasculaires : voir figure ci-dessous:



Comparaison directe de divers biomarqueurs dans la prévision du risque cardiovasculaire.

***IL-6** : interleukine6*
***TC** : cholestérol total*
***LDL-C** : cholestérol des lipoprotéines de basse densité*
***sICAM-1** : molécule d'adésion soluble intercellulaire de type 1*
***SAA** : protéine amyloïde sérique A*
***Apo B** : apolipoprotéine B*
***HDL-C** : lipoprotéines de haute densité*
***hsCRP** : protéine C-réactive de haute sensibilité*

La CRP serait le reflet des processus athérosclérotiques, car, son ARN messager est 7 à 10 fois plus élevé dans les plaques d'athérome que dans les parois des vaisseaux sains. La CRP est à la fois le marqueur passif de l'expression d'une inflammation mais aussi « des preuves suggèrent que la CRP affecte directement l'endothélium vasculaire en agissant sur les chimiokines, les molécules d'adhésion et en recrutant des monocytes » (58).

Dans une étude (58) portant sur 137 hommes atteints de DE sans MCV, la gravité de la maladie vasculaire pénienne est évaluée par échographie Doppler. On remarque que les concentrations de CRP sanguines sont étroitement liées avec la maladie vasculaire pénienne et par conséquent le degré de sévérité de la DE. Des taux de CRP élevés (0,17mg/dL) sont retrouvés chez les hommes présentant des signes d'insuffisance artérielle pénienne légère et grave, contrairement aux hommes sans signe d'anomalie qui ont des concentrations autour de 0,04 mg/dL. Cette différence est significative même après ajustement de l'âge (p-value < 0,05) (57).

Dans cette étude, seul l'âge et la CRP étaient liés au degré de sévérité de la DE, contrairement à tous les autres facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels (indice lipidique à jeun, IMC, consommation de tabac, score de Framingham…).

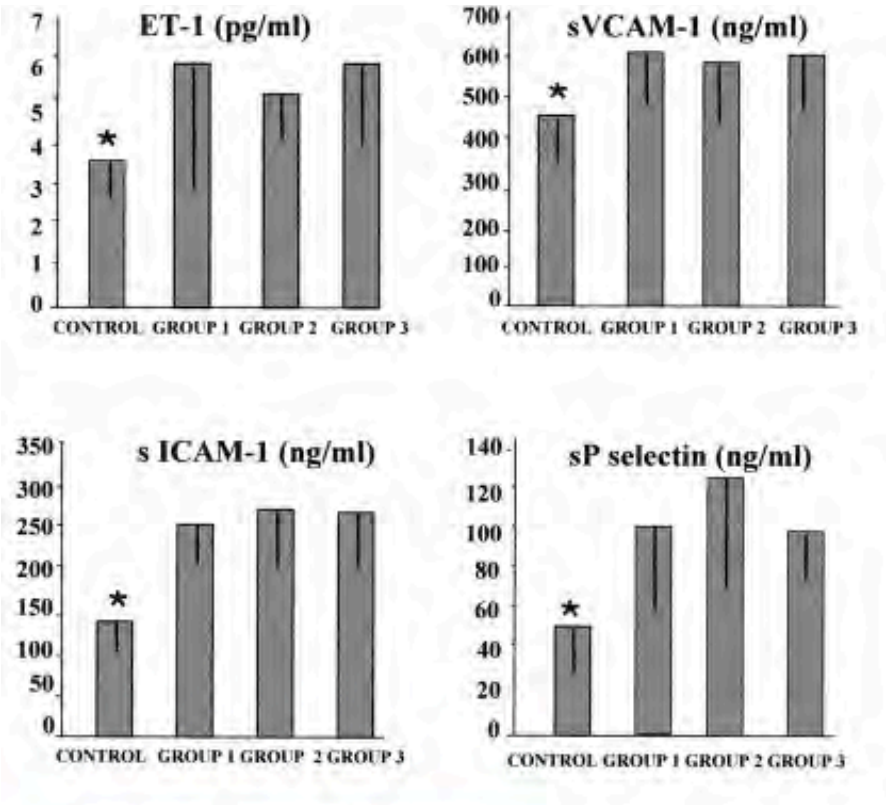
D'après ces études DE, et MCV ont un bio-marqueur en commun : la CRP, marqueur biologique des réactions inflammatoires. Alors que cette inflammation de fond peut se révéler silencieuse, le diagnostic d'une DE peut interroger sur l'état cardiovasculaire du patient. De plus, un taux élevé de CRP n'agit pas seulement comme signal d'alerte mais le taux élevé de CRP est proportionnellement lié au risque d'un événement cardiovasculaire, y compris chez les sujets en bonne santé.

VI. 2. Dysfonction érectile et théorie de l'endothélium

Une étude est publiée en 2004 dans « The Journal of Urology » par Massimo Bocchio et al. (59). Elle inclut : 45 hommes atteints de DE sans facteurs de risques cardiovasculaires, 45 hommes atteints de DE ayant au moins un facteur de risques cardiovasculaires et 25 hommes sains et sans facteurs de risques. A travers ces groupes, la corrélation entre activation des cellules endothéliales et DE est étudiée.

Aujourd'hui, le lien entre athérosclérose et activation de ces cellules est connu, l'activation serait un précurseur de la maladie vasculaire. La p-sélectine, les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM), les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM) et l'endothéline sont des biomarqueurs d'activation cellulaire de l'endothélium vasculaire. Ces marqueurs mesurent le dysfonctionnement endothélial, qui serait le dénominateur commun entre DE et coronaropathie. L'athérosclérose est une conséquence de ce dysfonctionnement. Dans l'article publié par « The Lancet » (60) l'augmentation des taux d'ICAM est associée directement au risque de développer un infarctus du myocarde, et cela même chez les patients sains. Or dans notre précédente étude (59) nous retrouvons des taux d'ICAM plus élevés chez les patients ayant une DE que chez les patients sains. De plus, les concentrations d'ICAM ne sont pas significativement différentes entre les groupes de patients ayant une DE et des facteurs de risques cardiovasculaires et les groupes avec DE mais sans facteurs de risques ! Sur les graphiques ci-dessous on peut voir

que cette observation est aussi vraie pour les taux d'endothélines, de p-sélectine et de VCAM.



Concentrations de VCAM, ICAM, endothéline (ET-1) et p-sélectine dans le plasma des patients. Groupe 1 (45 patients) : patients atteints de DE sans facteurs de risques cardiovasculaires ; Groupe 2 (22 patients) : patients atteints de DE et diabète de type 2 traité ; Groupe 3 (23 patients) : patients atteints de DE et traité pour une HTA ; Control (25 patients) : sujets normaux. La hauteur des barres représentent la moyenne des concentrations, les lignes verticales représentent l'écart type. L'astérisque indique le test de Tukey p-value < 0,01 par rapport aux groupes 1,2 et 3. (59)

Après ajustement des résultats en fonction de l'IMC, et du tabagisme dans les différents groupes, l'endothéline est la molécule qui présente le plus grand écart entre les groupes 1, 2 et 3 et le groupe de témoins. L'endothéline est un peptide sécrété par l'endothélium vasculaire qui intervient dans le processus de vasoconstriction.

Il est logique de retrouver des taux d'endothéline chez les patients ayant une DE, en effet ce peptide s'oppose à la vasorelaxation produite par le NO qui est à l'origine de l'érection.

Ces marqueurs de l'activation cellulaire endothéliale sont le retentissement biochimique d'une maladie vasculaire systémique et la DE serait la « sentinelle des dommages vasculaires précoces » (59).

VI. 3. Dysfonction érectile, athérosclérose

Dans l'étude présentée par MONTORSI et al. (61) publiée dans l'« European Urology », les tests mesurent l'athérosclérose obstructive en évaluant l'écoulement via les tests d'efforts ou la scintigraphie. La majorité des patients (68%) victimes d'Infarctus aigue du myocarde (IAM) possédaient une sténose de l'artère coronaire <50%, 18% avaient une sténose comprise entre 51 et 70% et 14% une sténose > à 70%.

Les patients avec une sténose <50% n'ont que peu de symptômes, la DE pourrait être une alarme conduisant à des tests plus complets évaluant une éventuelle sténose des artères coronaires (61). Au final, le dépistage d'une DE devrait être le point de départ d'une évaluation du système CV via le score de Framingham ou le SCORE, qui sont, aujourd'hui les deux outils de calcul du risque cardiovasculaire (37) (62).

VI. 3. 1. Athérosclérose mesurée par balayage tomographique

D'après l'étude faite sur plus de 1100 sujets au cours d'un suivi moyen de 3,6 ans, l'EBCT (balayage tomographique par faisceau d'électrons des artères coronaires) mesure la calcification des plaques athéromateuses, et prédit donc les évènements de maladies coronaires (63). Cependant, comme la calcification de la plaque d'athérosclérose n'est pas nécessairement associée à une rupture de plaque et donc un événement coronaire, l'EBCT en tant que test de pronostic a le défaut de créer trop de faux positifs.

Toutefois, cette approche reste intéressante, car elle peut mesurer l'athérosclérose non obstructive contrairement aux tests à l'effort, par exemple. Or, la présence d'une plaque impacte directement le pronostic des maladies cardiovasculaires.

L'étude (38) cherche donc à mettre en lien DE et athérosclérose, afin de conclure si la DE peut être un signe d'alerte de l'athérosclérose coronaire. Dans cette étude, la charge athéroscléreuse est mesurée par EBCT. 70 patients atteints de DE ont été recrutés, ainsi que 73 témoins. Pour limiter les biais de sélection, des sous-groupes en fonction de l'âge sont créés, de plus, les facteurs de risque chez les patients et chez les témoins sont sensiblement les mêmes *(Annexe 4)*. L'étude va donc pouvoir être significative car peu biaisée par d'autres facteurs.

On observe en *Annexe 5* que la calcification des plaques athéromateuses est plus importante chez les patients atteints de DE et apparaît plus tôt chez ces mêmes patients. Le diagnostic d'une DE peut donc présager d'un score coronarien calcique important (CACS).

L'étude (64) suivant 84 patients sur une moyenne de 7 ans a démontré que le CACS pouvait préciser le devenir coronarien des patients indépendamment du score de Framingham, score aujourd'hui utilisé le plus fréquemment pour prédire les pathologies cardiovasculaires, notamment dans les catégories à risque intermédiaire.

Le diagnostic d'une DE étant en relation avec le CACS ; la DE peut donc être prise en compte comme marqueur de risques cardiovasculaires des pathologies coronariennes de façon indépendante des scores de dépistages aujourd'hui utilisés.

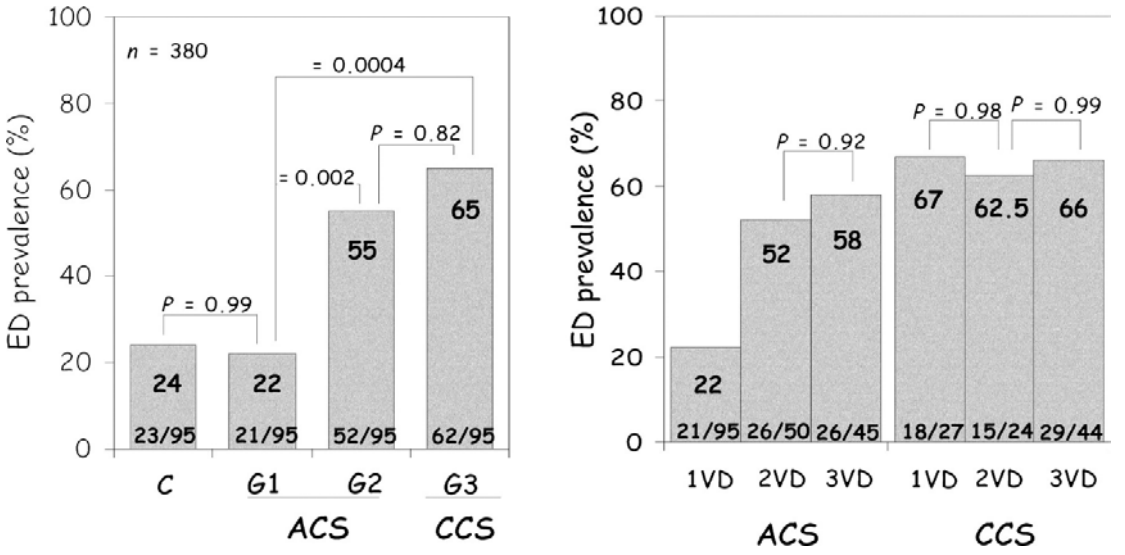
VI.3.2 Athérosclérose et théorie de la taille du diamètre des artères.

Selon les études présentées au VI.3.1. et selon une étude publiée en 2003 par Montorsi F. et al. (65), la gravité de la DE mesurée par le score IIEF est liée directement à la sévérité de l'athérosclérose du patient.

Une étude publiée par l'«European Urology » s'intéresse à la « théorie de la taille du diamètre des artères » qui lierait la DE à des maladies cardiovasculaires (66).

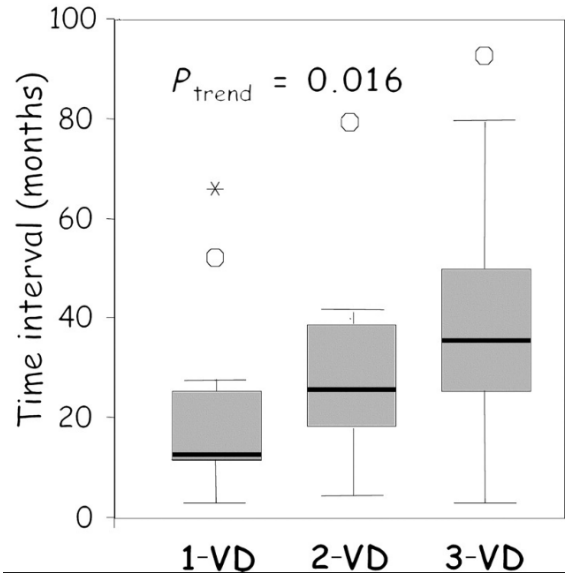
Dans cette étude, 4 groupes ont été définis en fonction des résultats angiographiques. Le groupe 1 est composé de 95 patients atteints de syndrome coronarien aigu (ACS) dont on détecte à l'angiographie une atteinte sur les artères coronaires. Le groupe 2 comprend 95 patients avec syndrome coronarien aigu dont on détecte à l'angiographie 2 ou plus de 2 artères coronaires atteintes. Pour le groupe 3, nous avons 95 patients atteints de syndrome coronarien chronique (CCS) quelque soit le nombre de vaisseaux touchés. Enfin, dans le dernier groupe ont été sélectionnés 95 patients chez qui une coronaropathie a été soupçonnée mais dont l'angiographie ne détecte aucune anomalie, ce sera le groupe témoin pour cette étude.

La figure (66) ci-dessous met en avant la prévalence de la DE dans les différents groupes décrits.



Plus le nombre de vaisseaux atteints par l'athérosclérose est important, plus le taux de prévalence de la DE augmente. De plus en *Annexe 13* on retrouve le score IIEF chez les patients atteints de DE et de coronaropathie à 1 vaisseau ou à 2 ou plus de 2 vaisseaux. Dans ces deux figures, le taux de DE semble lié significativement au stade de la coronaropathie et à la charge de l'athérosclérose.

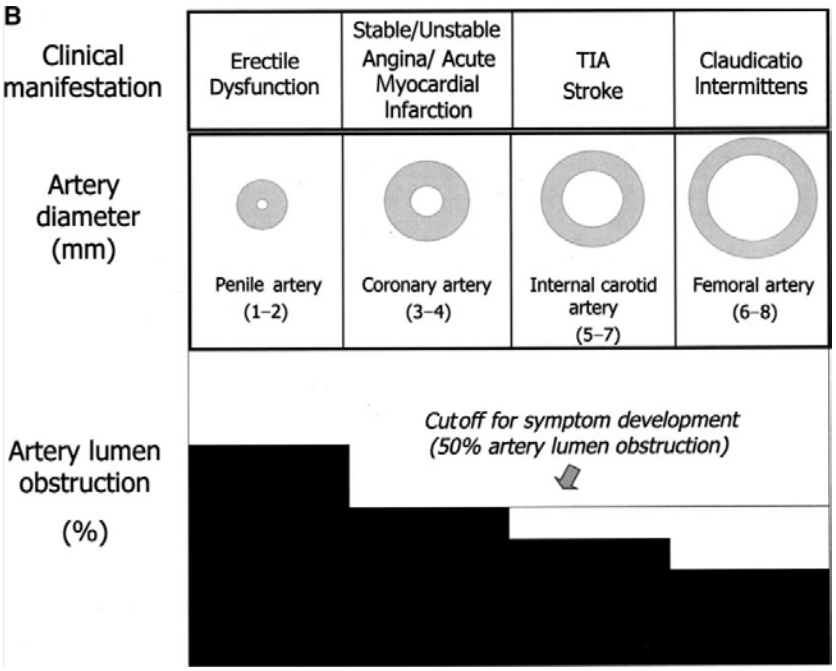
Par ailleurs, 93% des patients du groupe 3 (CCS) s'étant plaints de DE, estiment que les symptômes de la DE sont apparus avant la détection de leur coronaropathie (66). Les 7% restant ne se sont pas plaints de DE avant l'étude même si leur score IIEF était inférieur à 26 (seuil de détection d'une DE).



Intervalle de temps (en mois) entre les premiers symptômes de la DE et le début de la symptomatologie de coronaropathie selon le nombres de vaisseaux impliqués (1, 2, 3-VD) chez les patients présentant un syndrome coronarien chronique (66).

La figure présentée ci-dessus montre bien que plus le nombre de vaisseaux est important, plus la DE est précoce par rapport à la pathologie cardio-vasculaire (66). En effet, chez un patient ayant 3 vaisseaux atteints la DE est antérieur en moyenne de 35 mois contre 11 mois chez les personnes qui n'ont qu'un vaisseau atteint de coronaropathie.

Les artères péniennes mesurent entre 1 et 2mm contre 3 à 4mm pour les artères coronaires, il est logique de penser qu'une même charge athéroscléreuse limitera davantage l'écoulement du sang dans les artères péniennes (67). Ceci peut expliquer que les symptômes de la DE soient antérieurs aux symptômes des maladies cardiovasculaires. Alors que les artères péniennes subissent une obstruction vasculaire impactant la fonction érectile, les autres artères ne sont atteintes que dans une plus faible mesure. Le pourcentage d'obstruction des différentes artères en fonction de la taille de celles-ci, pour une même charge d'athérosclérose est présenté dans le schéma B (67) ci-dessous. Le seuil de 50%, est le seuil où l'on considère que l'obstruction impacte de manière significative et entraine des symptômes.



VI. 4. Dysfonction érectile marqueur de l'épaisseur de l'intima-média

L'étude (68) a suivi 4476 sujets durant en moyenne 6,2 années. Ces sujets étaient âgés de 65 ans ou plus et n'avaient pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires. Les épaisseurs de l'intima-média (EIM) des artères carotidiennes communes et internes sont mesurées par échographie à haute résolution. Cette étude met en avant la corrélation significative entre cette mesure et l'incidence d'évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et AVC) chez ces adultes. Il est montré que « l'épaisseur intima-média de l'artère carotidienne est un prédicteur fort de nouveaux évènements cardiovasculaires, même après ajustement statistique pour les autres facteurs de risque » (68). Par ailleurs, selon « The New England Journal of Medicine » (69), après avoir évalué 270 hommes avec DE, l'augmentation de l'EIM est associée à une augmentation de la prévalence et de la sévérité de la DE. Bien qu'on retrouve une augmentation de la DE avec l'âge dans l'étude, on remarque aussi une augmentation indépendante de l'âge et indépendante des facteurs de risques vasculaires.

La DE serait donc un reflet de l'épaisseur de l'artère carotidienne, elle-même prédictive d'infarctus du myocarde et d'AVC.

VI. 5. Dysfonction érectile prédictive de la Coronaropathie Obstructive Silencieuse (COS)

La DE a été étudiée dans des groupes de patients diabétiques de type 2, donc de patients avec au moins un facteur de risques cardiovasculaires (70). Cette étude s'attache à analyser les symptômes cliniques facilement mesurables (comme la DE) pouvant permettre un dépistage d'une Coronaropathie Obstructive Silencieuse (COS) afin de pouvoir dépister les patients diabétiques plus précocement pour les pathologies cardiovasculaires.

L'analyse statistique de cette étude se fait après ajustement de toutes les covariables, notamment les traitements pris pour contrôler la tension artérielle. Les patients sont séparés en deux groupes, ceux avec COS et ceux sans.

En analysant les données sur la DE, le polymorphisme des Apo lipoprotéines (lipoprotéines impliquées dans le métabolisme des graisses), la micro albuminurie et les taux circulants de LDL-cholestérol ; la DE semble être le facteur prédictif le plus efficace des COS *(Annexe 6)*. On obtient une sensibilité* de 33,8%, une spécificité* de 95,3%, une VPP* de 88,2% et une VPN* de 42,1% (70). Ces chiffres sont à prendre avec précaution car on observe un taux de COS de 50% dans cette étude contre 10 à 30% dans la population générale ce qui peut augmenter ces valeurs. La DE serait quand même associée de « manière forte et indépendante à la coronarographie silencieuse » (70).

* Sensibilité : capacité à donner un résultat positif lorsque le patient est atteint de la maladie M
Spécificité : capacité à donner un résultat négatif lorsque le patient n'est pas atteint de la maladie M
VPP (Valeur Prédictive Positive) : probabilité d'avoir la maladie M en cas de test positif
VPN (Valeur Prédictive Négative) : probabilité de ne pas avoir la maladie M en cas de test négatif

VI. 6. Dysfonction érectile et insuffisance veineuse, lien avec les MCV

Plusieurs études ont mis en relation le débit sanguin du pénis chez des patients atteints de DE avec le risque de développer une coronaropathie.

En effet, les patients ayant une vitesse systolique maximale (PSV) < 35cm/s après traitement intra caverneux de PGE1 sont considérés ici comme ayant une insuffisance vasculaire non spécifique (61).

Sur 498 patients atteints de DE :

- 129 ont un test à l'effort positif, pouvant être prédictif d'une coronaropathie obstructive. 38% des patients ont donc une mauvaise réponse au test à l'effort, présageant une future maladie coronarienne. La DE peut donc être un signal de test à l'effort inquiétant chez un peu plus d'un tiers des patients ayant des problèmes d'érection (61).
- 238 ont une dysfonction endothéliale mesurée grâce à la vitesse systolique maximale pénienne, soit 48% des patients. Par conséquent dans 48% des cas, la DE serait le reflet d'une dysfonction endothéliale que l'on peut supposer systémique. La DE serait un marqueur important à prendre en compte dans le dépistage des patients à risques cardiovasculaires.

Selon les études (63) et (38) nous pouvons dire que la DE est le reflet de la charge athéromateuse de nos artères, et donc, peut être le signal d'alarme d'une éventuelle coronaropathie obstructive, indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels.

VII. Prise en charge de la dysfonction érectile en tant que facteur sentinelle

Une thèse de doctorat de médecine, réalisée en 2009 par Laurence MELIGA fait un état des lieux de la prise en charge de la DE par les médecins généralistes (71). Pour cette thèse, 270 médecins généralistes ont été sélectionnés dans les Alpes-Maritimes, soit 19% des médecins généralistes de la région. Dans ce panel, 67% des médecins déclarent ne pas rechercher la présence de DE si le patient n'en parle pas spontanément. La grande majorité des médecins interrogés (92%) ont répondu avoir 1 à 5 consultations par mois pour dysfonction érectile. Si on compare ce chiffre avec la prévalence de la DE, qui touche 25% de la population des hommes c'est très peu.
La DE est donc sous diagnostiquée, et son importance n'est pas prise suffisamment en compte. Le pharmacien devrait jouer un rôle pour mieux diagnostiquer cette pathologie.

La loi HPST du 21 juillet 2009, grâce à de nombreux changements a positionné le pharmacien d'officine comme acteur à part entière du système de soins, « il doit contribuer aux soins de premier recours, notamment la dispensation, le conseil pharmaceutique, la prévention, le dépistage et l'orientation dans le parcours de soin ». De plus, la convention pharmaceutique du 4 avril 2012 élargit le rôle du pharmacien et lui octroie de nouvelles missions. Elle prévoit l'accompagnement du patient et l'éducation thérapeutique pour les pathologies chroniques.
Ces nouvelles missions renforcent le lien pharmacien-patient, et créent de nouveaux moments privilégiés, en dehors de la délivrance des médicaments pour aborder plus en détail le quotidien des patients face à leurs pathologies. Le bilan de médication chez les personnes âgés poly-médiqués en est un exemple. Nous pouvons imaginer que ces bilans seront étendus à une population plus importante dans les années à venir.
Lors de ces bilans il serait intéressant de faire compléter aux patients volontaires un questionnaire court de 5 questions pour mettre en avant une éventuelle DE non connu par les médecins. Aujourd'hui 22% des hommes ayant une DE consultent un

médecin dans le cadre de cette pathologie (5).

Par ailleurs, le pharmacien a accès au dossier pharmaceutique du patient lors de la délivrance de traitements. Deux tiers des patients sont réticents à consulter leur médecin pour évoquer un problème de DE (9), ils sont donc amenés à consulter parfois un autre médecin qui ne connaît pas aussi bien leur histoire clinique. C'est au moment de la délivrance, avec l'appui du dossier pharmaceutique, que le pharmacien peut faire la synthèse des traitements du patient et dépister d'éventuelles contre-indications avec les traitements chroniques du patient. En effet, les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant augmenter les effets hypotenseurs des antihypertenseurs. Les études de pharmacologie clinique qui ont évalué les effets combinés du tadalafil et de divers antihypertenseurs sur la tension artérielle, ont prouvé que la réduction de la tension artérielle supplémentaire observée était généralement légère et les symptômes hypotensifs ne se sont pas aggravés (51). Cependant, lors de la délivrance d'inhibiteurs de la PDE5 à des patients traités par antihypertenseurs, des conseils appropriés concernant une éventuelle diminution supplémentaire de la pression artérielle doivent être fournis.

De plus, 35% des médecins déclarent ne pas revoir leurs patients de façon systématique afin de réévaluer leurs prescriptions (71). Le pharmacien, doit jouer son rôle en tant qu'acteur du parcours de soin des patients lors du renouvellement d'ordonnance à la pharmacie. En effet les traitements contre la dysfonction érectile sont consommés majoritairement par les patients ponctuellement, en « si besoin ». Le pharmacien est le premier acteur de soins à pouvoir évaluer la fréquence de prise de ces traitements et l'observance des patients. Le pharmacien peut alors jouer un rôle de régulateur en indiquant au patient la nécessité de consulter son médecin pour faire un bilan plus approfondi de sa fonction cardiovasculaire. Ce bilan cardiovasculaire sera indispensable si le patient a plus de trois facteurs de risques cardiovasculaires.

CONCLUSION

Depuis maintenant deux décennies, de nombreux travaux ont mis en évidence un lien fort entre pathologies cardiovasculaires et dysfonction érectile.
Par ailleurs, la mise en avant de nombreux facteurs de risques communs peut nous faire penser qu'il s'agit d'une seule et même maladie, avec pour point de départ l'athérosclérose. La dysfonction érectile sera alors un signal d'alarme, un facteur sentinelle des pathologies cardiovasculaires.
Cette notion est aujourd'hui largement acceptée par la communauté de cardiologie.

Malgré ce lien entre DE et pathologies cardiovasculaires, il reste d'énorme progrès à faire dans la prise en charge des patients, voici quelques chiffres pour le résumer :

- la DE touche 25% des hommes
- Seuls 22% des hommes atteints de DE consultent un médecin dans le cadre de cette pathologie
- L'existence d'une DE chez un homme de moins de 50 ans double le risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans.

Les nouvelles missions accordées au pharmacien d'officine dans le cadre de la loi HPST renforcent la place de celui-ci dans le parcours de soin du patient. Grâce à ce rôle, le pharmacien d'officine pourra dépister d'éventuelles dysfonctions érectiles et mieux diriger le patient dans son parcours de soins. Le dépistage peut se faire avec des outils simples comme le questionnaire IIEF 5 qui permet de dépister une dysfonction érectile avec un questionnaire de 5 questions courtes. Chez un patient possédant plus de trois facteurs de risques cardiologiques, le pharmacien d'officine doit jouer un rôle de régulateur du parcours de soins du patient en l'incitant à faire un bilan cardiovasculaire.

ANNEXE

1. Caractéristiques de base de la cohorte DE et du groupe témoins de patients sans DE (30)

From: Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study

Baseline characteristic	*Patients with ED (n=12 825)*	*Patients without ED (n=12 825)*
Age at ED diagnosis (mean (s.d.)) (y)	43.9 (8.2)	37.2 (10.6)
Smokers (%)	117 (0.009%)	56 (0.004%)
Obesity (%)	490 (0.04%)	242 (0.02%)
ACE inhibitors (%)	191 (0.01%)	420 (0.03%)
Beta blockers (%)	259 (0.02%)	373 (0.03%)
Statins (%)	467 (0.04%)	662 (0.05%)

s.d.=standard deviation.

2. Vue d'ensemble sur les associations entre DE et les paramètres cliniques, par études (33)

Table 1. Overview of Studies on the Association Between ED and Clinical End Points

First Author, Year	Population (Sample Size), n	Mean Age (SD) or Age Range, y	Follow-up Duration, y	ED Population, n	Events	Diagnosis of ED	Adjusted for	Quality Analysis*
Blumentals et al,[7] 2003†‡	25 650 men	40.1	1	12 825 men (50%)	76 cases of PVD	ED was diagnosed with *ICD-9* codes	Age at ED diagnosis, smoking, obesity and use of ACE inhibitors, β-blockers, and statins	Y Y N
Blumentals et al,[8] 2004†‡	25 650 men	40.1	1	12 825 men (50%)	72 cases of MI	ED was diagnosed with *ICD-9* codes	Age at ED diagnosis, smoking, obesity, and use of ACE inhibitors, β-blockers, and statins	Y Y N
Thompson et al,[9] 2005	8063 men with no CVD	62±6	7 y ±90 d	3816 men (47.3%)	CVD as any of the following events: MI or surgical treatment of CAD, including CABG or angioplasty, angina, cerebrovascular accident, TIA, HF graded at a minimum of mild, fatal cardiac arrest, or nonfatal cardiac arrhythmia (955: first CV event, 382: death by any cause)	ED was graded as follows: grade 0, absent; grade 1, decrease in normal function but ability to achieve vaginal penetration with difficulty; or grade 3, no erections. ED was defined as the first report of ED of any grade	Age, BMI, SBP, DBP, total cholesterol, HDL, history of diabetes mellitus, parent or sibling with a history of MI, race (white vs other), current smoking, current use of antihypertensive medication, physical activity (moderate or very active vs sedentary or light), and global, self-reported health status (excellent or very good vs fair or poor)	N N N
Frantzen et al,[11] 2006‡	1183 men before the introduction of sildenafil	35–74	Up to 2	278 men	38 incident CVD cases	ED reported by general practitioners	No adjustment	Y Y N
Schouten et al,[12] 2008	1248 men in a community-based study	60.67	6.33	392 men (31.4%, 284 with reduced rigidity and 108 with severely reduced rigidity)	58 cardiovascular events (39 MIs, 5 sudden deaths, or 14 strokes)	A single question on erectile rigidity included in the International Continence Society male sex questionnaire	Age, total cholesterol, HDL, SBP, diabetes mellitus, and smoking	N N N
Ma et al,[13] 2008	2306 diabetic men	54.2±12.7	4.0	616 men (26.7%)	123 CHD events (MI or death resulting from coronary cause; or other nonfatal CHD)	A single question on the inability to attain and maintain penile erection sufficient for satisfactory sexual performance	Age, duration of diabetes mellitus, SBP, DBP, albuminuria, retinopathy at baseline, eGFR, use of lipid-lowering agents, use of antihypertensive medications, use of ACE inhibitors/ARBs	N N N
Gazzaruso et al,[14] 2008	291 type 2 diabetic men with silent CAD documented with angiography	54.8±7.3	3.9±1.8	118 men (40.5%)	49 MACE: CAD death (3), sudden death (2), nonfatal MI (14), death resulting from HF (1), unstable angina (8), need for repeat revascularization (3, aside from restenosis), stroke or TIA (16), and symptomatic PVD (2) documented by angiography	IIEF-5 questionnaire	Age, diabetes mellitus duration, hypertension, family history of CAD, smoking, microalbuminuria, glycohemoglobin, BMI, cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, and autonomic dysfunction	N N Y

(Continued)

Table 1. Continued

First Author, Year (Ref. No.)	Population (Sample Size)	Mean Age (SD) or Age Range, y	Follow-up Duration, y	ED Population	Events	Diagnosis of ED	Adjusted for	Quality Analysis*
Inman et al,[15] 2009	1402 community-dwelling men	55.4	10	158 men (11.3%)	156 (23 MI, 123 angiographic anomalies, and 10 sudden cardiac death)	Brief male sexual function inventory	Diabetes mellitus, hypertension, history of smoking, and BMI	Y N N
Araujo et al,[16] 2009§	1655 men in population-based study	55.2	15.2	338 men (20.4%)	CVD death (140, includes CHD, HF, PVD, cerebrovascular disease, and other vascular diseases), death resulting from malignant neoplasms (124), and death resulting from other causes (107)	23-item questionnaire on sexual activity	Age, BMI as continuous variables, and the following as categorical variables: alcohol consumption (<1, 1, and ≥2 drinks/d), calories expended in physical activity (none, <200 kcal/d, and ≥200 kcal/d), current smoking, self-assessed health (excellent, very good, good, fair/poor), and self-reported chronic disease (heart disease, hypertension, and diabetes mellitus)	N N N
Hebert et al,[17] 2009	328 male HF patients	55.4	8.4	293 men (89.3%)	All-cause mortality (96 deaths)	SHIM	...	Y N N
Ponholzer et al,[18] 2010	2506 men without a history of CHD or cerebral vascular disease	45±12	6.5	870 men (34.7%, 634 with mild ED, 236 with moderate to severe ED)	58 CVD events	IIEF-5 questionnaire	Age	Y N N
Araujo et al,[19] 2010§	1057 men free of CVD and diabetes mellitus	54	11.7	178 men (16.8%)	261 new cases of CVD	23-item questionnaire on sexual activity	BMI (continuous) and the variables that are part of the Framingham risk score: age, HDL, and total cholesterol (all as continuous variables), as well as current smoking (yes/no), and hypertension categorized according to BP readings (optimal, normal, high normal, stage I, and stage II to IV)	N N N
Böhm et al,[20] 2010	1519 high-risk CVD patients	64.8	4.4 (ONTARGET) and 4.5 (TRANSCEND)	842 men (55.4%)	A composite (primary outcome) of death resulting from CV causes, MI, stroke, or hospitalization for HF (206). Other outcomes were death resulting from any cause (133)	The IIEF-5 and the Kölner (Cologne) evaluation of ED scores	Age, SBP, DBP, smoking, history of hypertension, diabetes mellitus, MI, stroke/TIA, PVD, alcohol consumption, use of β-blockers and calcium channel blockers, ankle-brachial index, and lower urinary tract surgery	N N N

(*Continued*)

Table 1. Continued

First Author, Year (Ref. No.)	Population (Sample Size)	Mean Age (SD) or Age Range, y	Follow-up Duration, y	ED Population	Events	Diagnosis of ED	Adjusted for	Quality Analysis*
Batty et al,[21] 2010	6304 type 2 diabetic men	65.9	5	3158 men (50.1%)	Deaths resulting from any cause (695), CV events (1549), CHD events (773), cerebrovascular events (411),dementia events (58), cognitive decline events (1013)	Nurses asked subjects whether they had ED (categorized as yes or no)	Treatment, age, use of metformin or β-blockers, history of macrovascular or microvascular disease, or those requiring assistance with daily activities, plus diabetes mellitus duration, cigarette smoking, alcohol intake, and vigorous physical activity in previous week, glycosylated hemoglobin, creatinine, BMI, total cholesterol, HDL, resting heart rate, SBP, DBP, quality of life (EQ-5D score) and Mini-Mental State Examination score, age at completion of highest level of education and height, treatment allocation, and ethnicity	N N N
Chung et al,[25] 2011 ‡	9006 men in a nationwide population-based study	58.5±11.4	5	1501 men (16.7%)	Strokes (918)	*ICD-9* codes for ED	Patient's monthly income, geographical location, hypertension, PVD, diabetes mellitus, CHD, atrial fibrillation, and hyperlipidemia	Y Y N
Hotaling et al,[27] 2012	31 296 men in western Washington	62	7.8	7762 men (24.8%)	486 CV deaths	Answering yes to the question "Have you experienced impotence in the last year?"	Age, ED status, marital status, race, education, self-rating of health, antihypertensive drug use, lipid-lowering drug use, family history of CAD, current smoking status, current/former pack-years of smoking, BMI at 45 y of age, past and current exercise, diagnosis of chronic kidney disease, insulin use, oral hypoglycemic use, aspirin use, fruit/vegetable intake, and percentage of calories from saturated fat	N N N

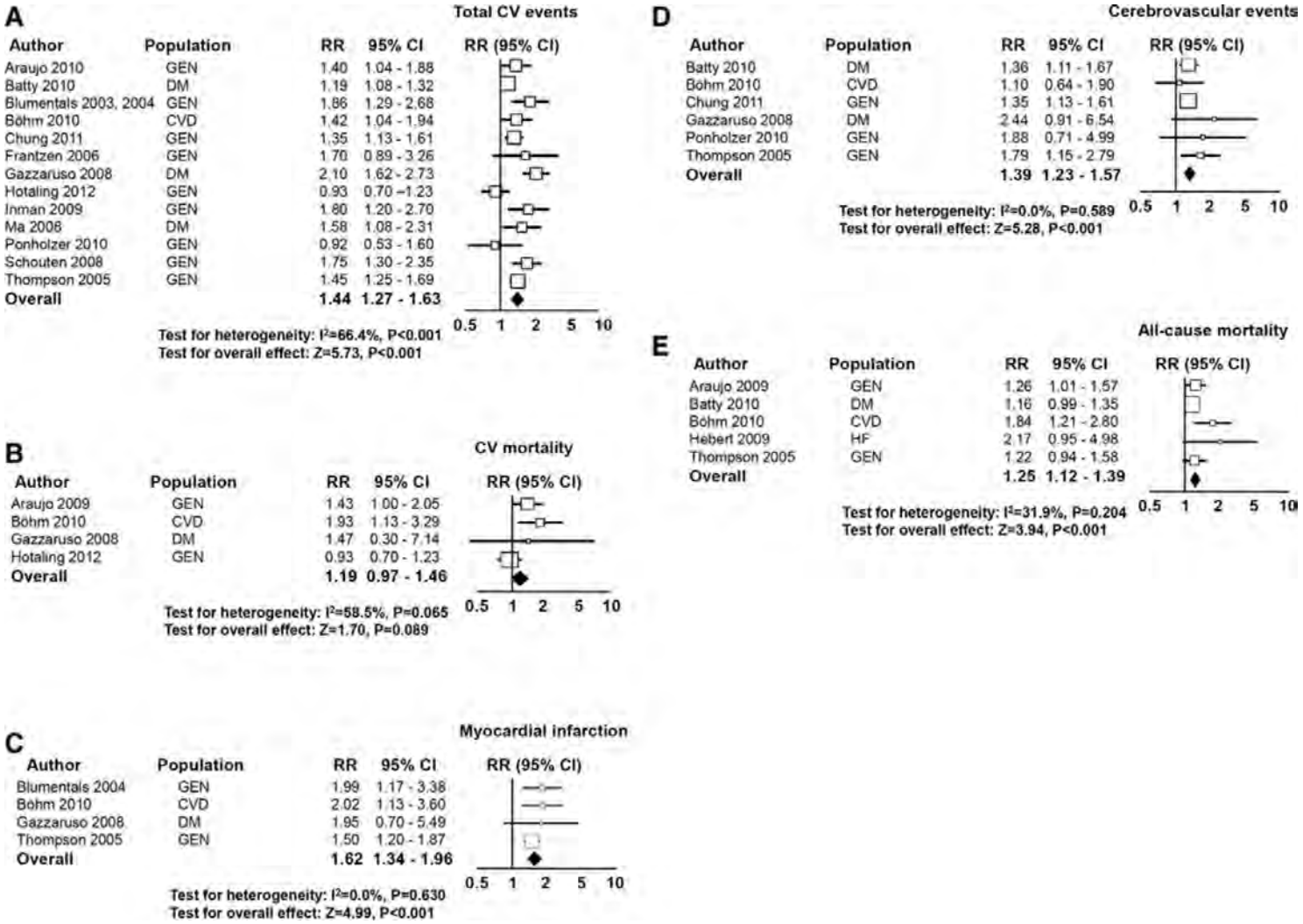
ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blockers; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; ED, erectile dysfunction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; HF, heart failure; *ICD, International Classification of Diseases*; IIEF, international index erectile function; LDL, low-density lipoprotein; MACE, major adverse cardiac events; MI, myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease; SBP, systolic blood pressure; SHIM, sexual health inventory for men; and TIA, transient ischemic attack.

†Studies have the same population but different clinical end points. The Blumentals et al 2003 study was used for estimation of total CV events and myocardial infarction, and the Blumentals et al 2004 study was used for estimation of total CV events.

‡Retrospective studies.

§Studies have a part of their population in common. The Araujo et al 2009 study (which is larger) was used for estimation of CV and all-cause mortality, and the Araujo et al 2010 study was used for estimation of total CV events.

3. « Risque Relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95% pour la DE et les évènements clinique. RR et IC à 95% pour DE et les évènements cardiovasculaires totaux (**A**), la mortalité CV (**B**), l'infarctus du myocarde (**C**), les évènements cérébrovasculaires (**D**) et la mortalité toutes causes confondues (**E**). Les études sont listées par ordre alphabétique. Les cases représentent le RR et les lignes représentent l'IC à 95% pour les études individuelles. Les diamants et leurs largeurs représentent les RR groupés et l'IC à 95%, respectivement. CVD indique une maladies cardiovasculaires ; DM, diabète sucré ; GEN, population générale ; et HF, insuffisance cardiaque » .



4. Source : (38)

Table 1. Clinical Characteristics of Patients With Erectile Dysfunction and Controls

Characteristics	Patients (n = 70)	Controls (n = 73)	p Value
Age, yrs	50.9 ± 6.7	50.1 ± 6.2	0.48
Diabetes, %	14.3	9.6	0.39
Smokers, %			
Never	65.7	65.8	0.73
Current	24.3	20.6	
Former	10.0	13.7	
Family history, %	22.9	21.9	0.89
Systolic pressure, mm Hg	132.5 ± 10.7	133.3 ± 10.7	0.64
Diastolic pressure, mm Hg	78.4 ± 5.9	79.2 ± 6.1	0.71
Body mass index, kg/m^2	27.9 ± 2.8	27.1 ± 2.5	0.08
Total cholesterol, mg/dl	193.9 ± 51.7	194.3 ± 46.9	0.96
Low-density lipoprotein, mg/dl	113.2 ± 39.0	112.1 ± 31.6	0.86
High-density lipoprotein, mg/dl	50.5 ± 13.4	50.9 ± 13.9	0.88
Triglycerides, mg/dl	121.2 ± 58.8	119.8 ± 54.6	0.89
Glycemia, mg/dl	106.2 ± 17.4	103.4 ± 15.2	0.32
Lipoprotein (a), mg/dl	23.9 ± 13.3	22.8 ± 7.9	0.83‡
C-reactive protein, mg/dl*	2.62 (2.05–3.44)	1.03 (0.78–1.26)	<0.001
Framingham risk score	7.2 ± 5.0	7.1 ± 4.8	0.96
Erectile dysfunction score†	12.7 ± 1.5	22.1 ± 1.4	<0.001
Penile Doppler PSV, cm/s	27.5 ± 3.5	—	—

Values are percentages or mean ± SD. *Values are presented as median with interquartile range; †based on the five-item International Index of Erectile Function; ‡Mann-Whitney *U* test was used.
PSV = peak systolic velocity.

5. Source : (38)

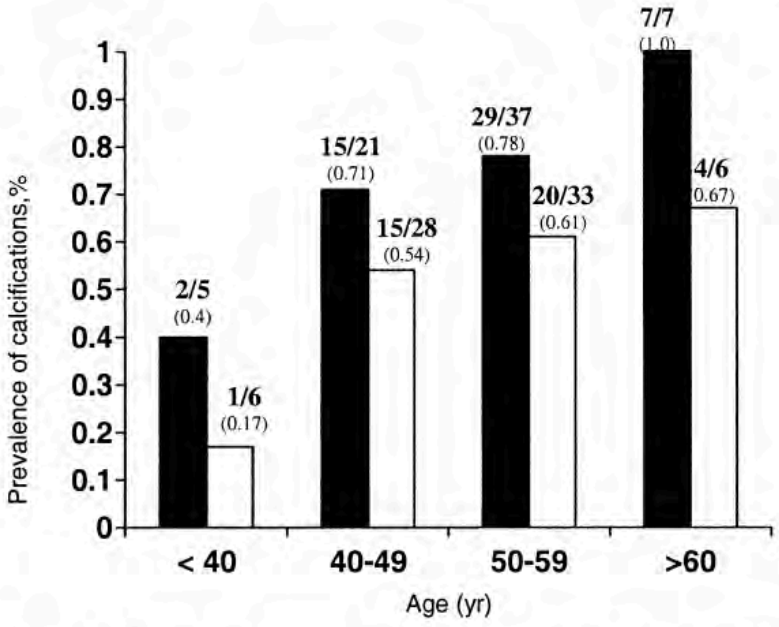


Figure 1. Prevalence of coronary calcification among patients with erectile dysfunction **(black bars)** and control subjects **(white bars),** according to age.

TABLE 1. Features of Male Diabetic Patients With and Without Silent CAD

	CAD	NO CAD	*P*
No.	133	127	
Age, y	57.5±6.3	58.2±5.0	0.1477
Duration of diabetes, y	7.1±5.4	7.3±5.3	0.7345
BMI	26.7±3.0	26.1±3.7	0.1553
HbA_{1c}, %	7.4±1.2	7.5±1.3	0.7351
Cholesterol, mmol/L	5.7±1.0	5.4±1.0	0.0313
LDL, mmol/L	3.3±1.1	3.0±1.0	0.0298
HDL, mmol/L	1.1±0.2	1.2±0.2	0.0000
Triglycerides, mmol/L	1.7±0.6	1.6±0.6	0.1476
Microalbuminuria, %	45.1	11.8	0.0000
AER, mg/d			
Mean	55.5±68.6	25.5±40.4	0.0000
Median	25.0	14.0	
Range	5.0–291.0	3.0–258.0	
Smokers, %	59.4	26.0	0.0000
Family history of CAD, %	35.3	29.1	0.2849
Hypertension, %	45.9	54.3	0.1723
Autonomic neuropathy, %	17.3	11.8	0.2110
Lp(a) levels, mg/dL			
Mean	19.7±15.7	15.7±19.6	0.0431
Median	17.5	7.0	
Range	0.5–57.5	0–96.0	
Subjects with at least one isoform of low MW, %	69.2	31.5	0.0000
ED, %	33.8	4.7	0.0000

Lp(a) indicates lipoprotein(a); AER, albumin excretion rate; and MW, molecular weight.

6. Source : (72)

7. Source : (31)

Table 2. Relationship of Incident ED and Incident Cardiovascular Disease Without and With Adjustment for Covariates

	No. of Events*				Unadjusted		Adjusted	
End Points	Total	No ED During Study	ED Prior to Cardiovascular Event	ED After Cardiovascular Event	HR for ED (95% CI)	*P* Value	HR for ED (95% CI)	*P* Value
Angina†	120	12	64	44	1.73 (1.17-2.55)	.006	1.53 (1.03-2.28)	.04
Myocardial infarction†	232	57	127	48	1.52 (1.15-2.00)	.003	1.29 (0.96-1.74)	.10
Myocardial infarction or angina†	326	68	174	84	1.58 (1.25-2.00)	<.001	1.37 (1.06-1.76)	.02
Stroke‡	63	16	39	8	1.96 (1.13-3.41)	.02	1.70 (0.98-2.96)	.06
Congestive heart failure	14	7	6	1	0.72 (0.24-2.14)	.55	. . .	
Transient ischemic attack§	43	7	26	10	1.85 (0.97-3.54)	.06	1.66 (0.87-3.18)	.13
Arrhythmia‖	86	21	42	23	1.00 (0.65-1.56)	.98	0.89 (0.57-1.39)	.61
Any cardiovascular event†	486	113	255	118	1.46 (1.20-1.76)	<.001	1.25 (1.02-1.53)	.04
Death due to any cause†	174	75	99	0	1.24 (0.91-1.70)	.17	1.14 (0.79-1.65)	.49

Abbreviations: CI, confidence interval; ED, erectile dysfunction; HR, hazard ratio. Ellipses indicate that the number of events was too small for analysis.
*Number of men at risk: total, 4247; number with incident ED, 2728; number without incident ED, 1519.
†Adjusted for all covariates.
‡Adjusted for age, systolic blood pressure, smoking status, global health status, and family history of myocardial infarction.
§Adjusted for age, total cholesterol, and history of diabetes.
‖Adjusted for age, global health status, and diastolic blood pressure.

8. Source : (31)

Table 3. Relationship of Incident or Prevalent (Baseline) ED and Incident Cardiovascular Disease Without and With Adjustment for Covariates*

End Points	No. of Events				Unadjusted		Adjusted	
	Total	No ED During Study	ED Prior to Cardiovascular Event	ED After Cardiovascular Event	HR for ED (95% CI)	*P* Value	HR for ED (95% CI)†	*P* Value†
Angina	297	12	241	44	1.99 (1.48-2.67)	<.001	1.72 (1.26-2.33)	.001
Myocardial infarction	571	57	464	50	1.86 (1.50-2.30)	<.001	1.50 (1.20-1.87)	<.001
Myocardial infarction or angina	801	68	649	84	1.90 (1.59-2.27)	<.001	1.55 (1.28-1.86)	<.001
Stroke	181	16	157	8	2.72 (1.76-4.20)	<.001	1.79 (1.15-2.80)	.01
Congestive heart failure	33	7	25	1	1.17 (0.52-2.63)	.70	. . .	
Transient ischemic attack	113	7	96	10	2.45 (1.45-4.12)	.001	1.92 (1.12-3.26)	.02
Arrhythmia	193	21	149	23	1.27 (0.90-1.78)	.17	0.98 (0.69-1.40)	.91
First cardiovascular event	1186	113	955	118	1.84 (1.59-2.13)	<.001	1.45 (1.25-1.69)	<.001
Death due to any cause	457	75	382	0	1.79 (1.39-2.30)	<.001	1.22 (0.94-1.58)	.13

Abbreviations: CI, confidence interval; ED, erectile dysfunction; HR, hazard ratio. Ellipses indicate that the number of events was too small for analysis.
*Number of men at risk: total, 8063; number with incident or prevalent ED, 6544; number without incident ED, 1519.
†Adjusted for all covariates.

9. « Evolution des profils lipidiques au cours des 4 semaines de traitement, à J15 et après arrêt du traitement » Source : (45)

n = 10	T0	T1	T2	T3	*p*
Cholestérol total (mg/l)	21,4 ± 1,46	20,3 ± 1,07	21,3 ± 1,4	20,5 ± 1,27	0,27
TG (mg/l)	11,1 ± 2,17	9,8 ± 2,5	14,5 ± 2,8	10,3 ± 2,2[a]	0,02
HDL-c (mg/l)	5,27 ± 0,3	5,2 ± 0,26	5,2 ± 0,26	5,51 ± 0,31	0,77
LDL-c (mg/l)	13,9 ± 1,5	13,1 ± 1,18	13,2 ± 1,55	13,3 ± 1,3	0,45
ApoB (mg/l)	11,7 ± 1,08	10,3 ± 0,84[a]	10,6 ± 0,99	10,2 ± 0,86[a]	0,03
ApoA-1 (mg/l)	15,2 ± 0,88	16,5 ± 0,79	16,9 ± 0,6	15,3 ± 0,7	0,26

T0 (inclusion), T1 (2 semaines), T2 (4 semaines), T3 (15 jours après arrêt du traitement). Conversion pour les lipides : CT, HDL-c, LDL-c : 1 mmol/l = 3,867 mg/l ; TG : 1 mmol/l = 8,857 mg/l.
[a] $p < 0,05$ vs T0 (Bonferroni post-hoc *t*-test).

10. Source (50)

TABLEAU 1 . Modifications maximales moyennes par rapport aux valeurs initiales de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (HR) debout et en décubitus après une seule dose orale quotidienne de 10 mg de tadalafil, 20 mg de tadalafil ou un placebo chez des sujets sains

		LS changement maximal moyen par rapport à la ligne de base			Différence moyenne (IC à 95%) pour la variation maximale par rapport à la valeur initiale *		
Paramètre	**journée**	**Placebo (n = 15)**	**Tadalafil 10 mg (n = 32)**	**Tadalafil 20 mg (n = 33)**	**Tadalafil 10 mg vsPlacebo**	**Tadalafil 20 mg vsPlacebo**	**Tadalafil 20 mgvs Tadalafil 10 mg**
SBP debout (mm Hg)	1	−13.1	−11.9	−13.4	1.3 (−5,6 à 8,1 †)	-0,2 (-7,1 à 6,6)	-1,5 (-7,0 à 4,0)
	dix	−13.7	−15.0	−12.8	-1,3 (−8,2† à 5,6)	0,9 (-6,0 à 7,8)	2.2 (−3.4 à 7.8)
DBP debout (mm Hg)	1	−9.4	−12.0	−14.0	-2,6 (-5,9 à 0,8)	−4,6 (−7,9 à −1,2 ‡)	-2,0 (-4,7 à 0,7)
	dix	−10.0	−14.6	−15.1	−4,6 (−8,7 à −0,5 ‡)	−5,1 (−9,2 à −1,0 ‡)	-0,5 (-3,9 à 2,8)
HR debout (bpm)	1	19,7	18,9	19,6	-0,8 (-6,5 à 5,0)	0.0 (−5.8 à 5.7)	0.7 (−3.9 à 5.3)
	dix	19,7	17,6	19.2	-2,0 (-9,4 à 5,3)	-0,4 (-7,8 à 6,9)	1,6 (−4,4 à 7,6)
Supérieur en SBP (mm Hg)	1	−9.2	−10.4	−10.8	-1,2 (-6,6 à 4,2)	-1,6 (-6,9 à 3,8)	-0,4 (-4,7 à 3,9)
	dix	−6.9	−11.1	−11.2	−4,2 (−9,8 à 1,3)	-4,4 (-9,9 à 1,2)	-0,1 (-4,7 à 4,4)
Supérieur DBP (mm Hg)	1	−9.0	−9.3	−9.8	-0,3 (-3,2 à 2,6)	-0,8 (-3,7 à 2,1)	-0,5 (-2,9 à 1,8)
	dix	−8.7	−10.5	−11.1	-1,8 (−5,6 à 2,0)	-2,4 (-6,2 à 1,4)	-0,6 (-3,7 à 2,5)
Supine HR (bpm)	1	12,7	18,0	16.1	5,3 (0,9 ‡9,7)	3,4 (-1,0 à 7,7)	-1,9 (−5,4 à 1,6)
	dix	15.1	18.3	20.2	3.2 (−2.1 à 8.6)	5.1 (−0,2 à 10,5)	1.9 (-2.5 à 6.3)

Une valeur négative indique une diminution par rapport à la ligne de base.

bpm = battements par minute; IC = intervalle de confiance; DBP = pression artérielle diastolique; LS = moindres carrés; SBP = pression artérielle systolique.

Reproduit avec la permission de Eur Heart J. 6

* Les valeurs moyennes de LS ont été arrondies pour être présentées dans ce tableau. Ainsi, le calcul de la différence moyenne pour le changement maximal par rapport à la ligne de base peut ne pas être égal à la différence moyenne des valeurs moyennes présentées.

† Pas équivalent au placebo car l'IC à 95% n'était pas complètement contenu dans les limites a priori de ± 8 mm Hg.

‡ Statistiquement significatif car l'IC à 95% de la différence moyenne de la variation maximale par rapport à la ligne de base ne contient pas 0.

11. Source (51)

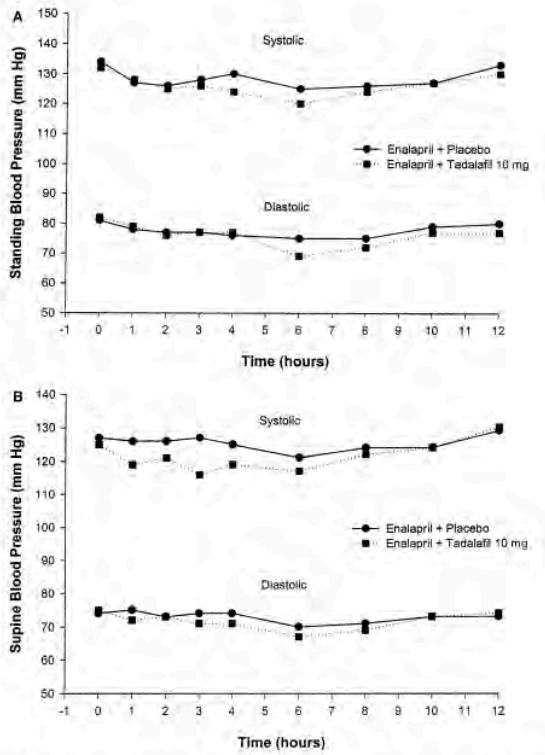


FIGURE 1. Mean standing blood pressure (*A*) and supine blood pressure (*B*) over time after administration of tadalafil 10 mg (*squares*) or placebo (*circles*) during treatment with enalapril.

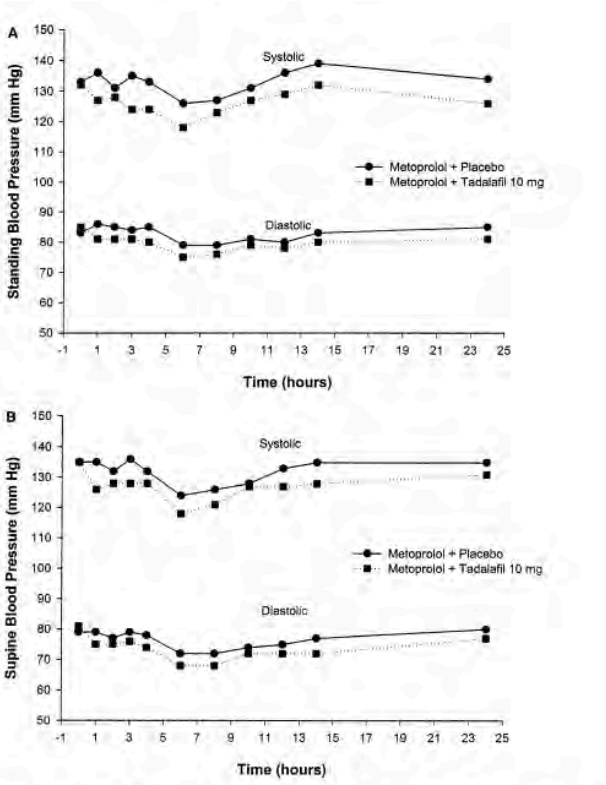


FIGURE 2. Mean standing blood pressure (*A*) and supine blood pressure (*B*) over time after administration of tadalafil 10 mg (*squares*) or placebo (*circles*) during treatment with metoprolol.

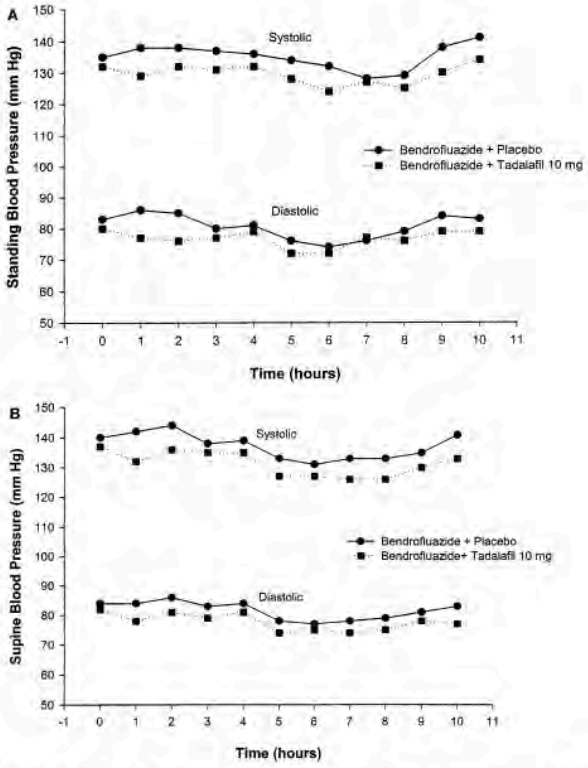


FIGURE 3. Mean standing blood pressure (*A*) and supine blood pressure (*B*) over time after administration of tadalafil 10 mg (*squares*) or placebo (*circles*) during treatment with bendrofluazide.

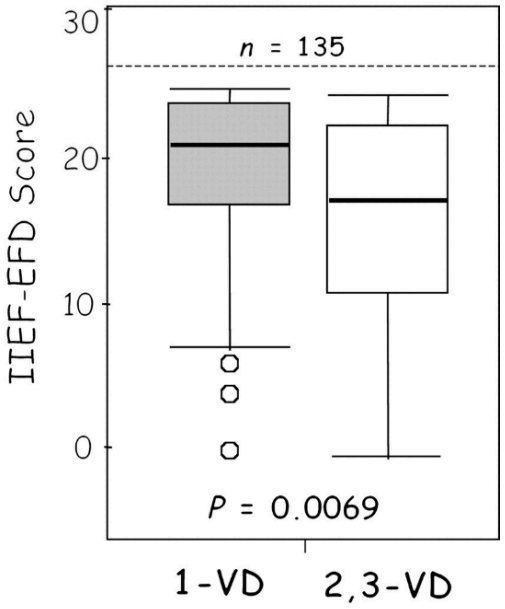
12. Source (52)

TABLE 2. HEMODYNAMIC VARIABLES AT BASE LINE AND AFTER ORAL SILDENAFIL.*

VARIABLE	BASE LINE	AFTER SILDENAFIL	P VALUE
Aortic pressure (mm Hg)			
Systolic	141.6±22.5	132.1±25.4	0.01
Diastolic	75.8±9.6	71.4±10.3	0.01
Mean	100.6±10.6	95.1±12.2	0.01
Pulmonary-capillary wedge pressure (mm Hg)	9.5±2.5	8.9±1.8	0.24
Pulmonary-artery pressure (mm Hg)			
Systolic	26.3±4.8	23.9±3.8	0.03
Diastolic	12.6±3.2	11.5±2.6	0.12
Mean	18.1±3.8	16.5±2.6	0.03
Right atrial pressure (mm Hg)	9.2±2.6	9.5±3.0	0.39
Heart rate (beats/min)	66.6±8.3	65.9±9.8	0.63
Cardiac index (liters/min/m²)	2.6±0.5	2.6±0.5	0.74
Systemic-vascular-resistance index (dyn·sec·cm⁻⁵/m²)	707.6±278.7	684.9±311.6	0.39
Pulmonary-vascular-resistance index (Wood units/m²)	0.8±0.3	0.8±0.4	0.63
Heart rate×systolic blood pressure (mm Hg/min)	9435±1739	8641±1722	0.02

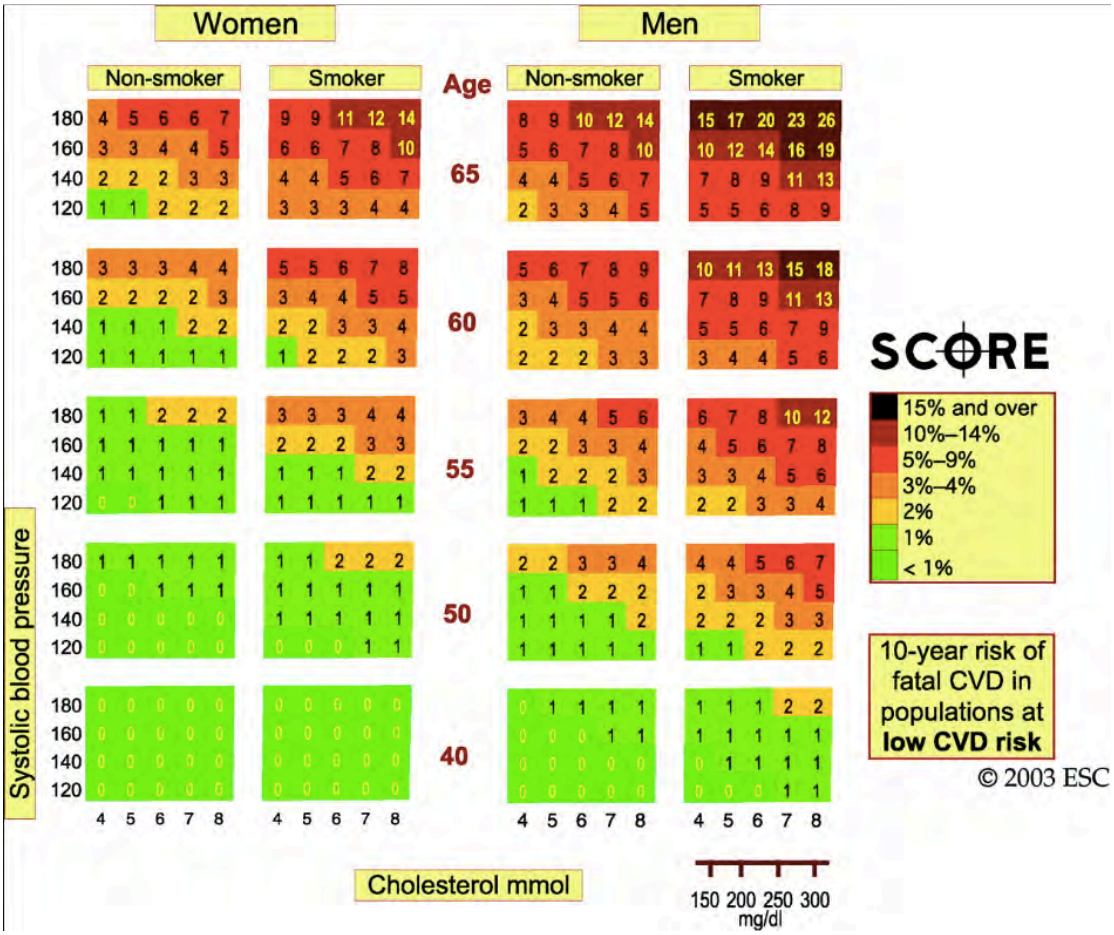
*Plus–minus values are means ±SD.

13. Source (66)



14. Source (13)

« Risque mortel de maladies cardiovasculaires sur dix ans dans les régions d'Europe à faible risque, par sexe, âge, tension artérielle systolique, cholestérol total et statut tabagique. »



15. Source (4)

APPENDIX

Individual items of International Index of Erectile Function Questionnaire and response options (US version)

Question*	Response Options
Q1: How often were you able to get an erection during sexual activity? **Q2**: When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	0 = No sexual activity 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q3: When you attempted sexual intercourse, how often were you able to penetrate (enter) your partner? **Q4**: During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q5: During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Extremely difficult 2 = Very difficult 3 = Difficult 4 = Slightly difficult 5 = Not difficult
Q6: How many times have you attempted sexual intercourse?	0 = No attempts 1 = One to two attempts 2 = Three to four attempts 3 = Five to six attempts 4 = Seven to ten attempts 5 = Eleven+ attempts
Q7: When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q8: How much have you enjoyed sexual intercourse?	0 = No intercourse 1 = No enjoyment 2 = Not very enjoyable 3 = Fairly enjoyable 4 = Highly enjoyable 5 = Very highly enjoyable
Q9: When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate? **Q10**: When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?	0 = No sexual stimulation/intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q11: How often have you felt sexual desire?	1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q12: How would you rate your level of sexual desire?	1 = Very low/none at all 2 = Low 3 = Moderate 4 = High 5 = Very high
Q13: How satisfied have you been with your overall sex life? **Q14**: How satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?	1 = Very dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 4 = Moderately satisfied 5 = Very satisfied
Q15: How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	1 = Very low 2 = Low 3 = Moderate 4 = High 5 = Very high

* *All questions are preceded by the phrase "Over the past 4 weeks."*

BIBLIOGRAPHIE

1. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. Handb Exp Pharmacol. 2006;(176 Pt 1):1‑40.

2. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, Anis T, El-Sakka A, Miner M, et al. Cardiovascular Aspects of Sexual Medicine. J Sex Med. 1 avr 2010;7(4pt2):1608‑26.

3. Prevalence of Erectile Dysfunction in France: Results of an Epidemiological Survey of a Representative Sample of 1004 Men. Eur Urol. 1 oct 2002;42(4):382‑9.

4. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1 juin 1997;49(6):822‑30.

5. Costa P, Avances C, Wagner L. Dysfonction érectile : connaissances, souhaits et attitudes. Résultats d'une enquête française réalisée auprès de 5.099 hommes âgés de 18 ans à 70 ans. Prog En Urol. 2003;7.

6. score-IIEF5.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/score-IIEF5.pdf

7. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. juill 1999;84(1):50‑6.

8. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology. 1 janv 2003;61(1):201‑6.

9. Épidémiologie et physiopathologie de la dysfonction érectile. Ann Urol. 1 avr 2005;39(2):71‑84.

10. pg111 [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v14n5S-O96/pg111.htm

11. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. The Lancet. 15 mars 2014;383(9921):999‑1008.

12. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - 9782294723681 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: https://www.elsevier-masson.fr/endocrinologie-diabetologie-et-maladies-metaboliques-9782294723681.html

13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practiceThird Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J. 1 sept 2003;24(17):1601‑10.

14. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HA, Blair SN. Total Cholesterol and High Density Lipoprotein Cholesterol as Important Predictors of Erectile Dysfunction. Am J Epidemiol. 15 nov 1994;140(10):930‑7.

15. Laboratory Evaluations of Erectile Dysfunction: An Evidence Based Approach. J Urol. 1 juin 2003;169(6):2262‑4.

16. Miner M, Billups KL. Erectile Dysfunction and Dyslipidemia: Relevance and Role of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors and Statins. J Sex Med. 5 mars 2008;5(5):1066‑78.

17. A Prospective Study of Risk Factors for Erectile Dysfunction. J Urol. 1 juill 2006;176(1):217‑21.

18. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? Urology. 1 août 2000;56(2):302‑6.

19. Gaal LFV, Mertens IL, Block CED. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease [Internet]. Nature. 2006 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: https://www-nature-com-s.docadis.ups-tlse.fr/articles/nature05487

20. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 14 févr 2006;113(6):898‑918.

21. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Rhodes T, et al. Association between Smoking and Erectile Dysfunction: A Population-based Study. Am J Epidemiol. 15 févr 2005;161(4):346‑51.

22. SMOKING AND ERECTILE DYSFUNCTION: EVIDENCE BASED ANALYSIS. J Urol. 1 nov 2001;166(5):1624‑32.

23. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in the US. Am J Med. 1 févr 2007;120(2):151‑7.

24. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. J Am Coll Cardiol. 19 mai 2004;43(10):1731‑7.

25. Le tabac vous brise le cœur – choisissez la santé, pas le tabac [Internet]. 2018 [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/news/news/2018/5/tobacco-breaks-hearts-choose-health,-not-tobacco

26. Cours [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_20/site/html/1.html

27. Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, Giuliano F. Anatomie et physiologie de la sexualité. Prog En Urol. 1 juill 2013;23(9):547‑61.

28. Giuliano F, Droupy S. Dysfonction érectile. Prog En Urol. 1 juill 2013;23(9):629‑37.

29. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1 janv 1994;151(1):54‑61.

30. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. Int J Impot Res. août 2004;16(4):350‑3.

31. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease. JAMA. 21 déc 2005;294(23):2996‑3002.

32. CIALIS 20 mg cp pellic - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 20 mai 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/cialis_20_mg_cp_pellic-20143-effets_indesirables.html

33. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 1 janv 2013;6(1):99‑109.

34. Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Erectile Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Am Coll Cardiol. 20 sept 2011;58(13):1378‑85.

35. Netgen. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs à localisation aorto-iliaque [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: https://www-revmed-ch-s.docadis.ups-tlse.fr/RMS/2002/RMS-2376/21894

36. Mahé G, Chevalier C, Jaquinandi V, Leftheriotis G, Truong J, Saumet J-L, et al. Claudication proximale : intérêt de la pression pénienne ? /data/revues/03980499/v34sS/S039804990900170X/ [Internet]. 18 sept 2009 [cité 5 juill 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/226153

37. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. JAMA. 11 juill 2001;286(2):180‑7.

38. Athérosclérose artérielle coronaire subclinique chez les patients atteints de dysfonction érectile | JACC: Journal de l'American College of Cardiology [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: http://www.onlinejacc.org/content/46/8/1503

39. Dysfonction érectile - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1697/dysfonction_erectile/prise_en_charge

40. Substances Sildénafil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/substance/details/18293/sildenafil.html

41. VIAGRA 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/viagra_100_mg_cp_pellic-17462-pharmacodynamie.html

42. YOCORAL 5 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/yocoral_5_mg_cp-17989-pharmacodynamie.html

43. EDEX 20 µg/1 ml pdre/solv p sol inj en cartouche bicompartiment - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/edex_20_g_1_ml_pdre_solv_p_sol_inj_en_cartouche_bicompartiment-5840-prescription_delivrance_prise_en_charge.html

44. MEDINTIM MANUAL ERECTION SYSTEM pompe - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/parapharmacie/medintim_manual_erection_system_pompe-171139.html

45. Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Ramal A, Schulman C, Vanhaeverbeek M, et al. Diminution du rapport ApoB/ApoA-1 et amélioration du risque cardiovasculaire : effet pleïotropique du tadalafil ? Étude préliminaire sur volontaires sains. Prog En Urol. déc 2008;18(13):1087‑91.

46. Hughes TA, Stentz F, Gettys T, Smith SR. Combining β-adrenergic and peroxisome proliferator–activated receptor γ stimulation improves lipoprotein composition in healthy moderately obese subjects. Metabolism. janv 2006;55(1):26‑34.

47. Halcox JPJ, Nour KRA, Zalos G, Mincemoyer R, Waclawiw MA, Rivera CE, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol. 2 oct 2002;40(7):1232‑40.

48. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1 sept 2000;36(3):845‑51.

49. Update on Clinical Trials of Tadalafil Demonstrates No Increased Risk of Cardiovascular Adverse Events. J Sex Med. 1 sept 2004;1(2):161‑7.

50. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. Am J Cardiol. nov 2003;92(9):37‑46.

51. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. Am J Cardiol. nov 2003;92(9):47‑57.

52. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic Effects of Sildenafil in Men with Severe Coronary Artery Disease. N Engl J Med. juin 2000;342(22):1622‑6.

53. Feenstra J. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. :2.

54. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. Am J Cardiol. mars 1999;83(5):35‑44.

55. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol. juill 2005;96(2):313‑21.

56. Puzzo D, Sapienza S, Arancio O, Palmeri A. Role of phosphodiesterase 5 in synaptic plasticity and memory. Neuropsychiatr Dis Treat. avr 2008;4(2):371‑87.

57. Bassuk S, Rifai N, Ridker P. High-sensitivity C-reactive proteinClinical importance. Curr Probl Cardiol. août 2004;29(8):439‑93.

58. Bank A, Billups K, Kaiser D, Kelly A, Wetterling R, Tsai M, 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. août 2003;15(4):231‑6.

59. ENDOTHELIAL CELL ACTIVATION IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION WITHOUT CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND OVERT VASCULAR DAMAGE. J Urol. 1 avr 2004;171(4):1601‑4.

60. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. The Lancet. janv 1998;351(9096):88‑92.

61. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, et al. Association between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease:

Matching the Right Target with the Right Test in the Right Patient. Eur Urol. 1 oct 2006;50(4):721‑31.

62. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 1 juin 2003;24(11):987‑1003.

63. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. J Am Coll Cardiol. oct 2000;36(4):1253‑60.

64. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. JAMA. 14 janv 2004;291(2):210‑5.

65. Erectile Dysfunction Prevalence, Time of Onset and Association with Risk Factors in 300 Consecutive Patients with Acute Chest Pain and Angiographically Documented Coronary Artery Disease. Eur Urol. 1 sept 2003;44(3):360‑5.

66. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. Eur Heart J. 1 nov 2006;27(22):2632‑9.

67. The Artery Size Hypothesis: A Macrovascular Link Between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 26 déc 2005;96(12):19‑23.

68. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. N Engl J Med. 7 janv 1999;340(1):14‑22.

69. Bocchio M, Scarpelli P, Necozione S, Pelliccione F, Mhialca R, Spartera C, et al. INTIMA-MEDIA THICKENING OF COMMON CAROTID ARTERIES IS A RISK FACTOR FOR SEVERE ERECTILE DYSFUNCTION IN MEN WITH VASCULAR RISK FACTORS BUT NO CLINICAL EVIDENCE OF ATHEROSCLEROSIS. J Urol. févr 2005;173(2):526‑9.

70. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship Between Erectile Dysfunction and Silent Myocardial Ischemia in Apparently Uncomplicated Type 2 Diabetic Patients. Circulation. 6 juill 2004;110(1):22‑6.

71. MELIGA L. La dysfonction érectile en tant que marqueur de pathologie cardio-vasculaire: enquête auprès de 270 médecins généralistes des Alpes-maritimes. [Nice]: Faculté de médecine de Nice; 2009.

72. Gazzaruso C. Relationship Between Erectile Dysfunction and Silent Myocardial Ischemia in Apparently Uncomplicated Type 2 Diabetic Patients. Circulation. 21 juin 2004;110(1):22‑6.

La dysfunction érectile en tant que facteur sentinelle des pathologies cardiovasculaires

---

RESUME :

La dysfonction érectile est une maladie affectant 25% des hommes, toutes classes d'âges confondues. Des facteurs tels que l'âge, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité et le tabagisme sont impliqués dans la survenue de la dysfonction érectile. Ces mêmes facteurs sont des facteurs de risques de maladies cardiovasculaires. D'ailleurs il existe un lien physiopathologique entre dysfonction érectile et pathologies cardiovasculaires, le dysfonctionnement endothélial étant le dénominateur commun de ces pathologies. Les différentes stratégies thérapeutiques traitant la dysfonction érectile semblent améliorer la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients. Les artères péniennes seraient plus sensibles que les artères coronaires à l'athérosclérose, ce qui peut expliquer en partie que la dysfonction érectile apparaît de façon plus précoce qu'une coronaropathie. Enfin, l'ensemble des travaux semble indiquer que la présence d'une dysfonction érectile chez un homme âgé de moins de 50 ans doublera le risque d'événements cardiovasculaires à 10 ans.

ABSTRACT:

Erectile dysfunction is a disease that affects 25% of men in all groups. Factors such as age, diabetes, dyslipidemia, obesity and smoking are involved in the occurrence of erectile dysfunction. Same factors are considered as risk factors in cardiovascular diseases. Moreover, there is a pathophysiological link between erectile dysfunction and cardiovascular diseases, endothelial dysfunction being the common denominator of these pathologies. The different therapeutic strategies treating erectile dysfunction seem to improve the cardiovascular morbidity and mortality of the patients. Penile arteries may be more sensitive than coronary arteries to atherosclerosis, which may partly explain why erectile dysfunction occurs earlier than coronary artery disease. Finally, all researches seems to indicate that the presence of erectile dysfunction in a man aged under 50 will double the risk of cardiovascular events at 10 years.

DISCIPLINE administrative : **Pharmacie**

MOTS-CLES : dysfunction erectile, pathologies cardiovasculaire, facteur sentinelle, endothelium vasculaire

KEY-WORDS: erectile dysfunction, cardiovascular disease, sentinel factor, vascular endothelium

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques UPS
35 Chemin des Maraîchers
31400 Toulouse

Directeur de thèse (Professeur Cussac Daniel)