LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE V (IPDE5) DANS LES DYSFONCTIONS SEXUELLES FEMININES : LE GRAND SILENCE

Dr Michèle BUVAT-HERBAUT
97 avenue Marx Dormoy
59000 LILLE (France)

LES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME : LE GRAND SILENCE

- On ne peut pas réellement parler de « grand silence ». En effet, plusieurs études ont été publiées, et il faut remercier les firmes pharmaceutiques concernées d'avoir mis à ma disposition les données récentes d'études disponibles (Laboratoires BAYER; LILLY ICOS; PFIZER), en rappelant que ces produits n'ont pas bien sûr obtenu d' AMM chez la femme.
- Il faut plutôt parler de « grande déception », car après les progrès de la pharmacologie des dysfonctions sexuelles de l'homme, on a peut-être trop espéré des inhibiteurs de la phosphodiestérase V.
- 1998 : le prix Nobel de Médecine & Physiologie a été attribué à l'équipe de Furchgott, Murad et Ignarro pour leurs découvertes sur l'oxyde nitrique (NO) et l'activation du cGMP (ou Cyclic Guanosine Monophosphate).
- Ces découvertes ne concernaient au départ que le traitement de l'angine de poitrine.

LES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME : LE GRAND SILENCE

- Plus tard, il a été montré que la PDE5 était présente dans les cellules musculaires lisses des corps caverneux et des vaisseaux de l'homme
- Il a aussi été montré que, chez l'animal, au cours d'une stimulation sexuelle, une érection pénienne survenait en réponse à l'activation de GMPc (induite par l'augmentation du taux de NO).

- La PDE5 inactive la GMPc, cad que l'inhibition de ce mécanisme par le sildenafil stimulerait l'érection pénienne.

- On ignorait si la PDE5 était présente dans les voies génitales féminines. On ignorait aussi si l'axe oxyde nitrique-GMPc était impliqué dans la réponse sexuelle du tissu érectile de la femme (qui ressemble au corps caverneux de l'homme). Cela était probable, car dans les deux sexes, le tissu érectile a une origine embryonnaire commune au niveau du canal de Müller.

LES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME : LE GRAND SILENCE

- Des études histologiques (Giulia D'Amati et al, en 2002, utilisant des méthodes immuno-histo-chimiques) ont été réalisées sur du tissu vaginal.
- Le tissu vaginal a été obtenu par l'autopsie de 14 cadavres de femmes (âgées de 18 à 40 ans) ainsi que par une biopsie du mur vaginal antérieur chez 5 femmes volontaires et en bonne santé (âgées de 24 à 38 ans).
- La présence de PDE5 et de l'axe NO-GMPc ont été confirmés. Leur rôle physiologique concerne la stimulation sexuelle de la femme qui est tout à fait comparable à celle de l'homme (D'AMATI G et al. Urology. 2002; 60 : 191-195).
- O'CONNELL HE et al ont par ailleurs démontré que le clitoris constituait un tissu érectile complexe entourant l'urèthre et encastrant le mur vaginal antérieur. (J Urol . 1998 ; 159 : 1892-1897).
- Il était alors logique d'imaginer que le sildenafil (= un inhibiteur de la PDE5) et qui restaure les capacités érectiles de l'homme pourrait être efficace chez la femme sexuellement dysfonctionnelle.
- Les media, au courant de la mise en place d'essais thérapeutiques du sildenafil chez la femme se sont ensuite emballés et ont annoncé que la femme disposait désormais de la « pilule du plaisir ».

LES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME : LE GRAND SILENCE

- SA Kaplan et al (Urology . 1999 ; 53 : 481- 486) : ont été les premiers à publier les résultats d'une étude chez la femme, ouverte et non randomisée, sur l'innocuité et l'efficacité du sildenafil (dose : 50 mg) chez 33 femmes en post-ménopause (dont 13 sous THS) sur une durée de trois mois. Les questionnaires utilisés n'étaient pas de type « nouvelle génération ». En dépit d'effets positifs sur la lubrification et la sensibilité clitoridienne, les scores de l'index de la fonction sexuelle féminine et le désir sexuel n'ont pas été améliorés.

- Des études multicentriques nationales et internationales ont été réalisées avec le sildenafil. Les résultats ont été décevants, d'où le recul des firmes pharmaceutiques concernées, après un emballement initial.

LES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME : POURTANT LE SILDENAFIL POURRAIT ETRE EFFICACE DANS DES POPULATIONS HYPERSELECTIONNEES

- 1° Alen Salerian et al ont publié en 2000 (dans le J Sex & Marital Therapy ; 26 : 133 – 140) les résultats d'une étude menée aux USA chez 31 femmes et 61 hommes présentant une dysfonction sexuelle consécutive à la prise d'un traitement psychotrope. Le sildenafil a été utilisé à la dose de 12,5 jusque 100 mg). Il s'agissait d'une étude rétrospective non randomisée (d'une durée de 4 semaines). 88 % des patients ont rapporté une amélioration de leur vie sexuelle.

- 2° En 2000, Marca Sipski (du groupe de Rosen) a publié dans la revue Urology (55 : 812 – 815) les résultats d'une étude réalisée chez 19 femmes en préménopause ayant subi un traumatisme médullaire. Cette étude a évalué les réponses sexuelles et cardio-vasculaires. (Etude en double-aveugle, avec cross-over). La dose de 50 mg de sildenafil a été prescrite.
- Le sildenafil s'est montré supérieur au placebo; a été bien toléré; la réponse était meilleure si une stimulation visuelle & manuelle était utilisée. Des études futures chez des patientes neurologiques doivent être programmées.

LE SILDENAFIL POURRAIT ETRE EFFICACE DANS DES POPULATIONS HYPERSELECTIONNEES

- 3° En 2004, R Das Gupta a publié une étude en double aveugle, avec cross-over dans le Jounal of Urology (171 : 1189 – 1193) chez 30 patientes porteuses d'une sclérose en plaques. L'évaluation des patientes a utilisé des questionnaires « nouvelle génération » validés. Les potentiels évoqués des nerfs honteux et tibiaux ont été enregistrés. Dans cette population hypersélectionnée, le sildenafil s'est montré supérieur au placebo, quant à l'amélioration de la lubrification. Ceci alors que le questionnaire sur la qualité de vie en général n'était pas modifié.
- 4° Jennifer et Laura Berman ont publié en 2003 dans le Journal of Urology
  - (170 : 2333 – 2338) . Les effets du sildenafil (dose : 25 à 100 mg pendant 12 semaines) utilisé dans une série de 202 femmes en post-ménopause (naturelle ou chirurgicale, et sous THS ou non) se plaignant de troubles de l'excitation sans Désir Hypoactif associé. L'étude était en double-aveugle et a utilisé des questionnaires validés (comme le SFQ). Le sildenafil a été bien toléré et s'est montré supérieur au placebo.

LE SILDENAFIL POURRAIT ETRE EFFICACE DANS DES POPULATIONS HYPERSELECTIONNEES

- 5°Rosemary Basson a publié également en 2003,une étude en double-aveugle,dans une revue britannique (le BJOG,110:1014-1024),utilisant des questionnaires « nouvelle génération ».Cette étude concernait un groupe de femmes en post-ménopause et sous THS,qui présentaient des troubles de l'excitation et de l'orgasme.Cette étude a utilisé la photo-pléthysmographie vaginale,afin de discriminer les femmes avec faible ou forte amplitude de pulsation vaginale.Le sildenafil s'est montré supérieur au placebo dans le sous-groupe de femmes qui ont bénéficié d'une stimulation sexuelle et vibratoire après prise du sildenafil (dose:50mg).

- 6° En 2006,l'équipe de S Caruso en Italie a réalisé un essai randomisé,en double-aveugle,avec cross-over,chez 32 femmes diabétiques insulino-dépendantes atteintes de troubles de l'excitation sexuelle.Ont été analysés les résultats de la vélocimétrie artérielle clitoridienne.Les questionnaires étaient de type « nouvelle génération ».Le sildenafil (dose:100 mg par jour x8 semaines) a induit une amélioration de l'excitation et de l'orgasme.Cependant,l'évaluation de la vélocimétrie clitoridienne était peu interprétable.(Fertil Steril 2006;85:1496-1501).

LE SILDENAFIL POURRAIT ETRE EFFICACE DANS DES POPULATIONS HYPERSELECTIONNEES

- 7° Son utilisation a été même proposée en obstétrique chez des patients à risque de pré-éclampsie : le sildenafil a été utilisé en Grande Bretagne par l'équipe de Mark Wareing et Jenny Myers. Il améliorerait la relaxation des petites artères du myomètre. Il s'agit d'études histologiques. La publication a été faite dans une revue de Gynécologie Obstetrique puis dans le Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005 ; 90 : 2550 – 2555.
- La dissection des artères étudiées en histochimie provenait de biopsies de femmes normales césarisées (n = 22) et chez des femmes en pré-éclampsie
- (n=24)

LES INHIBITEURS DE PHOSPHODIESTERASE DE TYPE V :

AUTRE BIAIS D'ACTION

- Irwin Goldstein a publié une étude en 2005 dans le Journal of Sexual Medicine (52 : 819 – 832).: la restauration des capacités érectiles des conjoints amène indirectement une amélioration de la vie sexuelle des épouses. 229 hommes ont été suivis, ainsi que leurs partenaires pendant 6 mois.
- Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée en double-aveugle, utilisant le vardenafil (LEVITRA) / placebo. Les partenaires ont rempli les questionnaires « nouvelle génération » incluant le Female Sexual Function Index (19 questions explorant les 6 domaines de la sexualité : désir – excitation – lubrification – orgasme – satisfaction – douleur) + le Sexual Life Quality Questionnaire.
- Les améliorations les plus significatives concernaient l'orgasme et la satisfaction.

AUTRES INHIBITEURS DE LA PDE5

- Le tadalafil (LILLY ICOS) = durée d'action + longue que le sildenafil (36 / 4 heures)
- Le vardenafil (BAYER) : sa cinétique est similaire à celle du sildenafil.
- L'uvenafil et l'avanafil sont en cours d'étude (cf les données du congrès européen de Copenhague en Décembre 2005). Nous ne disposons pas de données quant à leur utilisation dans le cadre des dysfonctions sexuelles féminines.

LES INHIBITEURS DE PHOSPHODIESTERASE DE TYPE V : EFFETS SECONDAIRES

Les évènements indésirables suivants ont été rarement signalés :

- troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité.
- troubles oculaires : douleurs oculaires et yeux injectés de sang.
- troubles cardiaques : tachycardie – arythmie ventriculaire – infarctus du myocarde – angor instable – mort subite d'origine cardiaque

  (cf précautions d' emploi)
- troubles vasculaires : HypoTA – Hyper TA – Epistaxis – Syncope – Accident ischemique transitoire
  - troubles gastro-intestinaux : vomissements
  - éruptions cutanées
  - Troubles au niveau des organes sexuels : érection prolongée & priapisme (chez l'homme).

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES DES INHIBITEURS DE LA PDE5

- L’ utilisation de ces produits chez la femme est absolument contre-indiquée (comme chez l’homme) en cas d’antécédents cardio-vasculaires et prise de dérivés nitrés.

POURQUOI CET ECHEC DES INHIBITEURS DE LA PDE5 CHEZ LA FEMME ?

- (En dehors bien sûr des populations hyper sélectionnées qui viennent d'être énumérées).

- Il est certain que si chaque femme est unique par ses différences, un homme l'est également. Chaque individu est la résultante d'un cursus scolaire; un cursus familial; un cursus professionnel; de conflits de couple; d'un manque de confiance en soi; des antécédents médico-chirurgicaux et de la prise de médicaments etc…

- Cependant il faut croire que la sexualité et plus subtile (non seulement en fonction d'interactions religieuses & éducatives, mais aussi d'un rapport de domination homme/femme selon les cultures) et tout simplement plus fragile.(la femme est sujette aux problèmes de pleurs des enfants et de la fatigue). Il serait intéressant de méditer sur la raison la plus fréquemment invoquée par les femmes en France dans l'enquête IPSOS – LILLY en 2004 pour expliquer l'absence de désir, à savoir la fatigue…

CONCLUSIONS

- Des progrès importants ont été réalisés dans la prise en charge des dysfonctions sexuelles féminines (lors de la conférence de consensus qui s'est tenue à Paris en 2004) avec à la fois des progrès dans les méthodologies des études cliniques et dans la qualité des questionnaires utilisés.

- L' arrêt des THS en post-ménopause a été malvenu : 1° les femmes risquent d'avoir une sexualité de qualité médiocre en post-ménopause (désir abaissé et aussi problèmes de trophicité vaginale, source de dyspareunie) 2° le fait que pendant des décennies les femmes en post-ménopause constituaient, par leur hypogonadisme, un modèle idéal pour les études cliniques de nouvelles molécules, fera qu'on aura encore moins de drogues à proposer.

- On avait espéré que les inhibiteurs de la PDE5 auraient enfin permis à la femme de disposer, comme chez l'homme, de molécules efficaces sur leurs dysfonctions sexuelles. Malheureusement, les résultats des études publiées ne semblent, pour l'instant, ne concerner que des sous-groupes de femmes hyper sélectionnées.