

DIABETE ET FONCTION SEXUELLE MASCULINE

**Présentation à la 7^{ème} journée médicale de
médecine de la reproduction**

de la clinique Al Farabi, Annaba, Algérie,

21 Mai 2009

sous le patronage de la

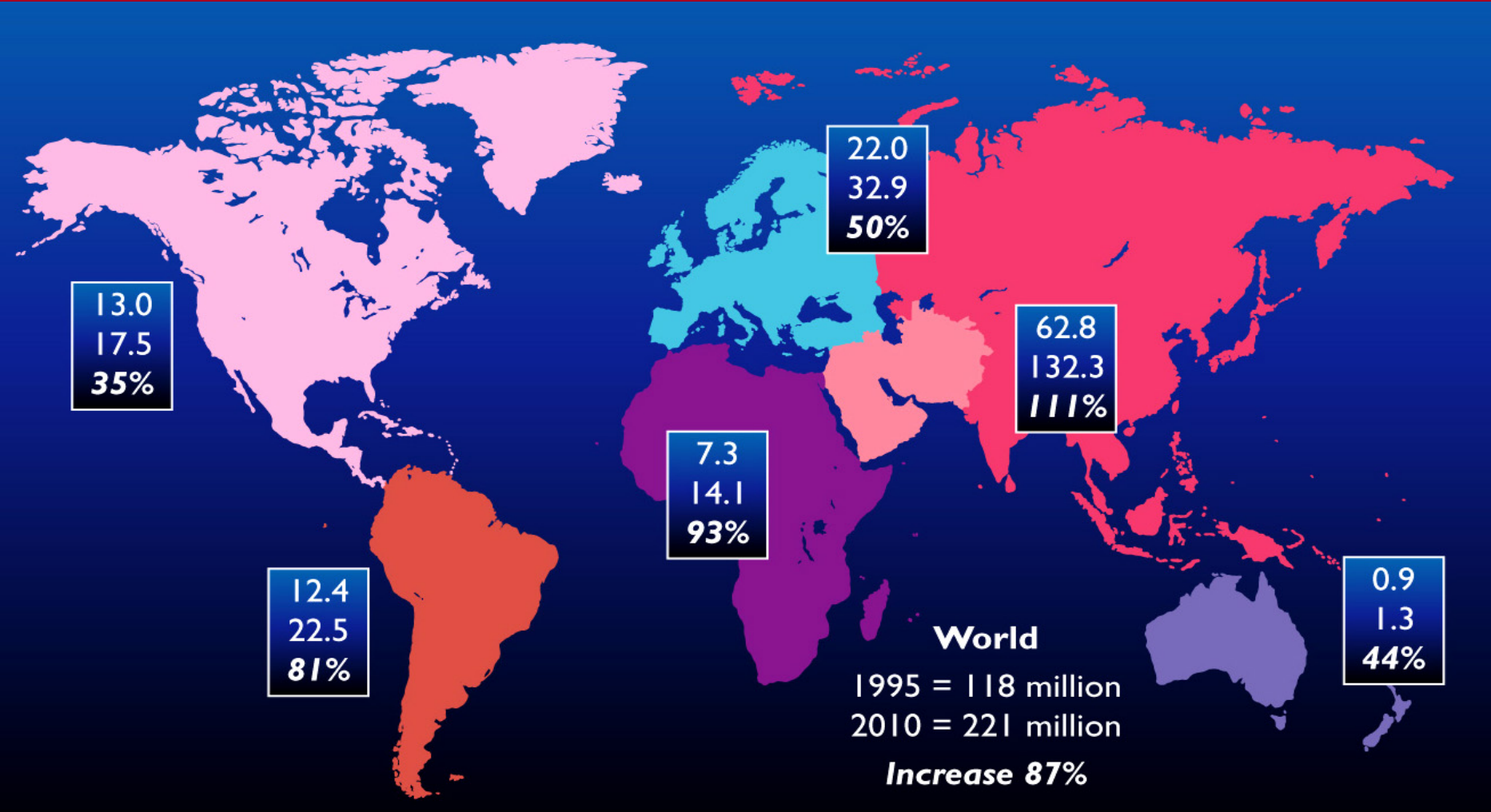
Société de Médecine de la Reproduction

Jacques Buvat

CETPARP, Lille, France, jacques@buvat.org

DIABETES MELLITUS = MAJOR PUBLIC HEALTH PROBLEM

- 👉 Increasing prevalence: 2000 4% (135 millions), 2025 5.4% (300 millions)
- 👉 High morbidity and mortality, especially cardiovascular



Global projections for the diabetes epidemic:1995-2010

Prévalence de la DE chez les diabétiques

- ❑ **35 à 75% selon les séries ¹⁻⁴**
- ❑ **Dans une série de 1040 diabétiques seuls 13% avaient un IIEF normal ⁵**
- ❑ **Augmente avec:**
 - **Age ⁵,**
 - **Durée du diabète ⁵,**
 - **Nombre de complications diabétiques ^{3,4}**
- ❑ **Pas différence entre diabètes de type I et de type II après ajustement pour l'age ⁵**

Par rapport aux populations non diabétiques, la DE des diabetiques:

- ❑ apparaît 5 à 10 ans plus tôt
- ❑ Est plus fréquente:
 - Risque relatif 2.8 (MMAS ¹) à 3.9 (Cologne Male Survey ²)
- ❑ Est plus sévère:
 - Scores plus bas des domaines FE et satisfaction de l'IIEF ^{3, 6}
 - DE complète plus fréquente 28% vs 10% ds MMAS (> 40 y.o.) ¹
- ❑ A un impact négatif plus important sur:
 - santé mentale, y compris taux élevé de dépression ³⁻⁵, ce qui semble influencer négativement l'équilibre glycémique ^{5, 7}
 - Qualité de vie ⁵

Prévalence de l'ensemble des dysfonctions sexuelles chez les hommes avec diabète de type II

(El Rufaie et al 1972, Emirates, 20 à 65 ans)

| | Diabète n=37, 50 ans | Hypertension n=39, 49 ans | Témoins n=36, 47 ans | p |
|---------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|----------|
| Toutes Dysfonct Sexuelles | 89% | 44% | 17% | < 0.0001 |
| Diminution Désir Sexuel | 54% | 20% | 11% | < 0.0001 |
| Dysfonction Ejaculatoire | 70% | 18% | 11% | < 0.0001 |
| Dysfonction Erectile | 84% | 31% | 11% | < 0.0001 |
| Dysf. Erectile Sévère | 27% | 5% | 6% | < 0.0001 |

Dysfonctions Ejaculatoires des diabétiques

- ❑ Corrélées aux complications neuropathiques

Enzlin 2003

- ❑ Absence d'éjaculation (antégrade)

- Si l'orgasme est présent:

- Ejaculation rétrograde (dans la vessie, spz présents ds urine):

- 2% (*Kolodny 1974; Fossati 1984*) to 21% (*Klebanow 1982*) and even 33% (*Dunsmuir 1996*)

- Ejaculation sèche (absence d'émission)

- S'il n'y a pas d'orgasme: anorgasmie/ éjacul. retardée (rare)

- ❑ Ejaculation de faible volume (parfois en partie rétrograde)

- ❑ Ejaculation asthénique, ou baveuse

- ❑ Ejaculation Prématurée serait moins fréquente chez diabetiques

(Kolodny 1974, Fossati 1984, Basile-Faolo 2005, mais très fréquente au Moyen Orient: El Sakka 2003)

Dysfonction Erectile des diabétiques: Predicteurs et pathologies associées

Paramètres somatiques et de style de vie corrélés à la DE chez les diabétiques *(Kalter-Leibovici 2005)*

| Paramètre | RR ajusté | Intervalle conf. |
|---|-----------|------------------|
| Age (par incréments de 5 années) | 1.38 | 1.29-1.48 |
| Durée du diabète (par 5 ans) | 1.16 | 1.07-1.26 |
| HbA1c (par incréments de 1%) | 1.10 | 1.01-1.19 |
| Toute complication microvascul.: neuropathie, néphropathie, rétinopathie | 1.43 | 1.09-1.88 |
| Toute pathologie cardiovasculaire y compris hypertension | 1.78 | 1.27-2.48 |
| Diurétiques | 1.78 | 1.09-2.91 |
| Activité physique (loisir ou travail) | 0.51 | 0.36-0.72 |

Paramètres psychosociaux significativement corrélés à la DE chez les diabétiques

- ❖ préoccupations pour problèmes spécifiques du diabète ¹
- ❖ Mauvaise adapt. émotionnelle et cognitive au diabète ^{1,2}
- ❖ Dépression ^{1, 3}
- ❖ Cependant, moins de facteurs psychologiques intrapsychiques chez diabétiques que chez non diabèt. ⁴, cad importance plus grande des facteurs somatiques.
- ❖ Pas de différence avec les patients non diabétiques avec DE en ce qui concerne les facteurs interpersonnels ⁴

1. De Berardis 2002, 2. Enzlin 2003, 3. De Groot 2001, 4. Corona 2004

La DE, marqueur de l'ischémie coronarienne silencieuse des diabétiques de type II

- ❑ Gazzaruso et al 2004: ECG d'effort chez 260 diabétiques sans anomalie cardio-vasculaire apparente :
 - **133 présentent ischémie silencieuse :** **34% ont une DE**
 - **127 pas d'ischémie :** **4% ont une DE**

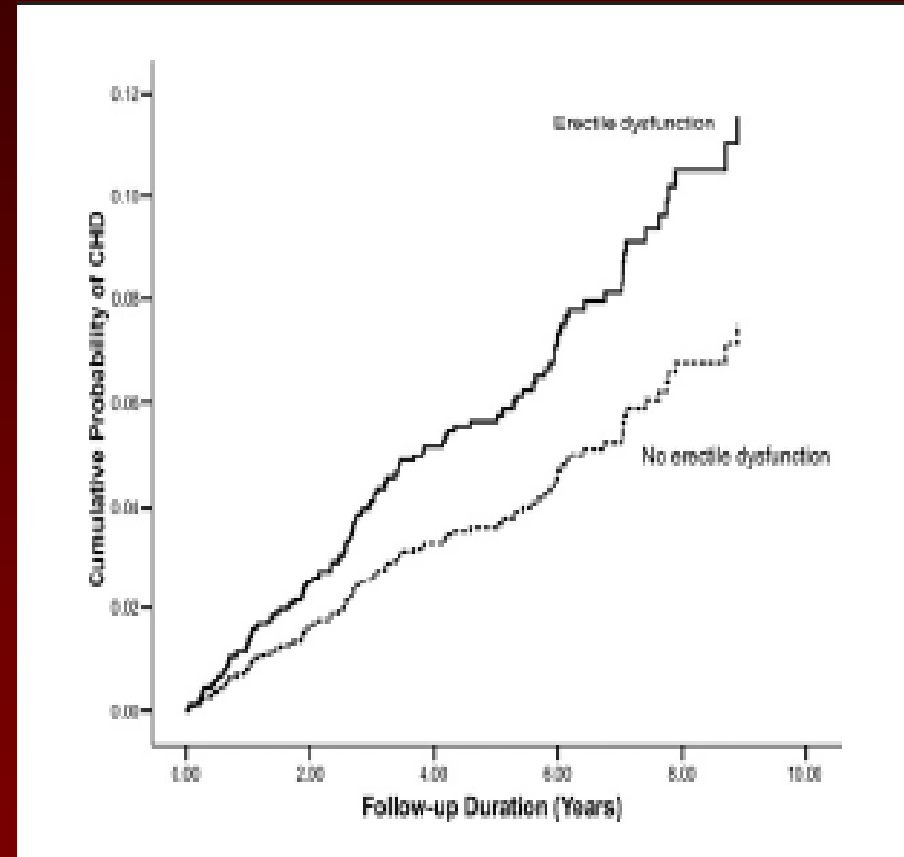
- ❑ Après ajustement pour les facteurs confondants, la DE s'avère le meilleur facteur prédictif d'ischémie silencieuse

- ❑ Dépister une DE est donc une opportunité pour prévenir des accidents cardio-vasculaires graves:
 - En permettant de déceler éventuelle maladie coronarienne par expl. appropriées et en la traitant de façon à prévenir accident aigu
 - En recherchant et traitant des facteurs de risque vasculaire méconnus permettant de stopper progression maladie vasculaire

La DE PRÉDIT aussi la survenue d'évènements coronariens ultérieurs chez les diabétiques type II

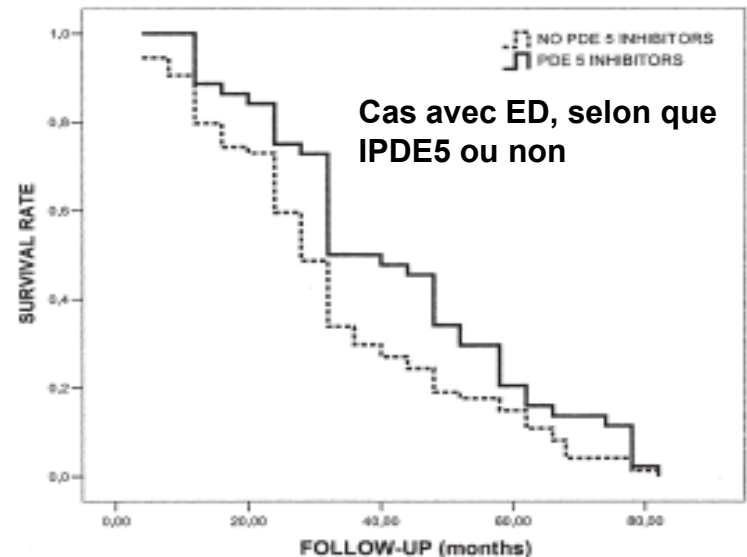
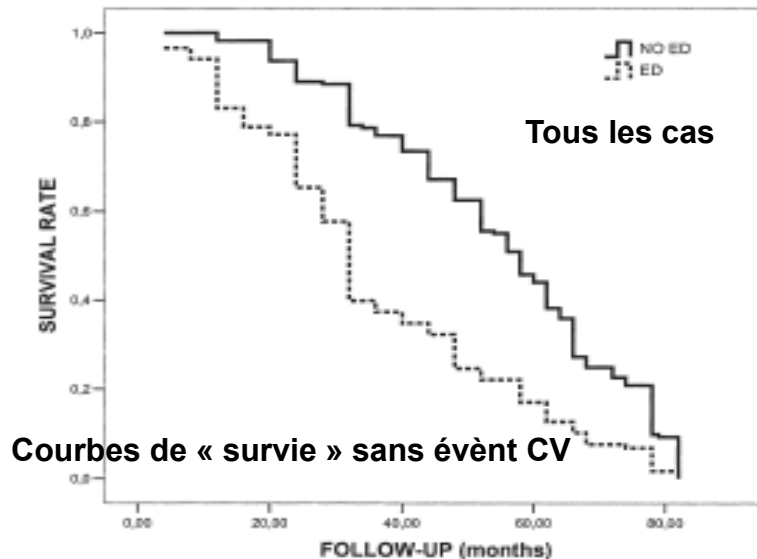
(Ma et al 2008)

- ❑ 2300 diabétiques age moyen 54
- ❑ Aucun signe maladie CV
- ❑ Suivis en moyenne 4 ans
- ❑ 27% avaient DE au départ
- ❑ ↑ incidence évènements coronariens: 19.7 vs 9.5%
- ❑ DE prédicteur indépendant après ajustement pour age, durée diabète, tt hypotenseur, et albuminurie:
RR 1.58 (1.08-2.3)



Plus généralement, chez le diabétique de type II la DE est un prédicteur de tout type d'évènement CV, y compris AVC et décès (Gazzaruso et al 2008)

- ❖ 291 diabétiques II avec coronarop. silencieuse prouvée par angiogr.
- ❖ Suivis prospectivement 47 +/- 21 mois
- ❖ Incidence événements CV majeurs (dont 6 DC, 14 IM, 16 AVC)
 - ✓ 36% si pas de DE au départ
 - ✓ 61% si DE au départ (RR 2.1, 1.6-2.6). ↓ signif. sous statines et IPDE 5



Dépister la DE peut donc contribuer à prévenir des évènements cardiovasculaires graves

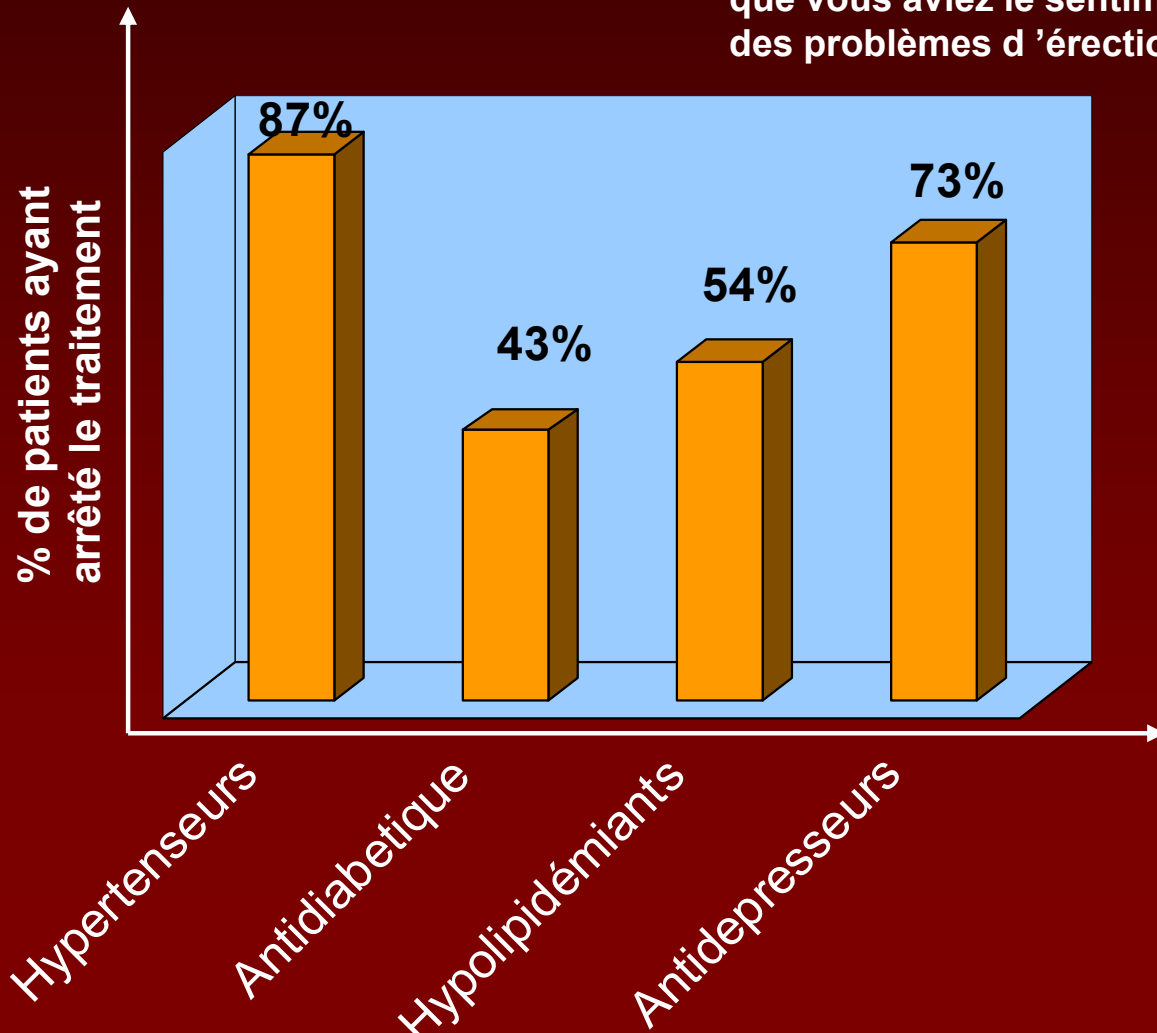
- ❑ Peut conduire à diagnostiquer une coronaropathie silencieuse ou sténose carotidienne au moyen d'explorations appropriées
- ❑ Peut aussi conduire à identifier et traiter d'autres facteurs de risque vasculaires négligés, permettant d'interrompre la progression de la maladie vasculaire
- ❑ Dépister la DE c'est faire de la Médecine Préventive. Ça ne concerne pas seulement les diabétiques, mais tous les hommes de plus de 40 ans.

Tout incite donc au dépistage systématique de la DE chez les diabétiques

- ❑ Sa prévalence élevée,
- ❑ Le fait que sa présence prédise un risque élevé d'accident vasculaire grave, qu'on pourrait prévenir par des mesures appropriées
- ❑ L'importante souffrance associée, qui peut être soulagée par l'amélioration des problèmes d'érection
- ❑ le retentissement possible de la DE sur l'équilibre du diabète, et sur la compliance à son traitement

Impact de la DE sur la compliance aux traitements (Lowentritt et coll. 2004)

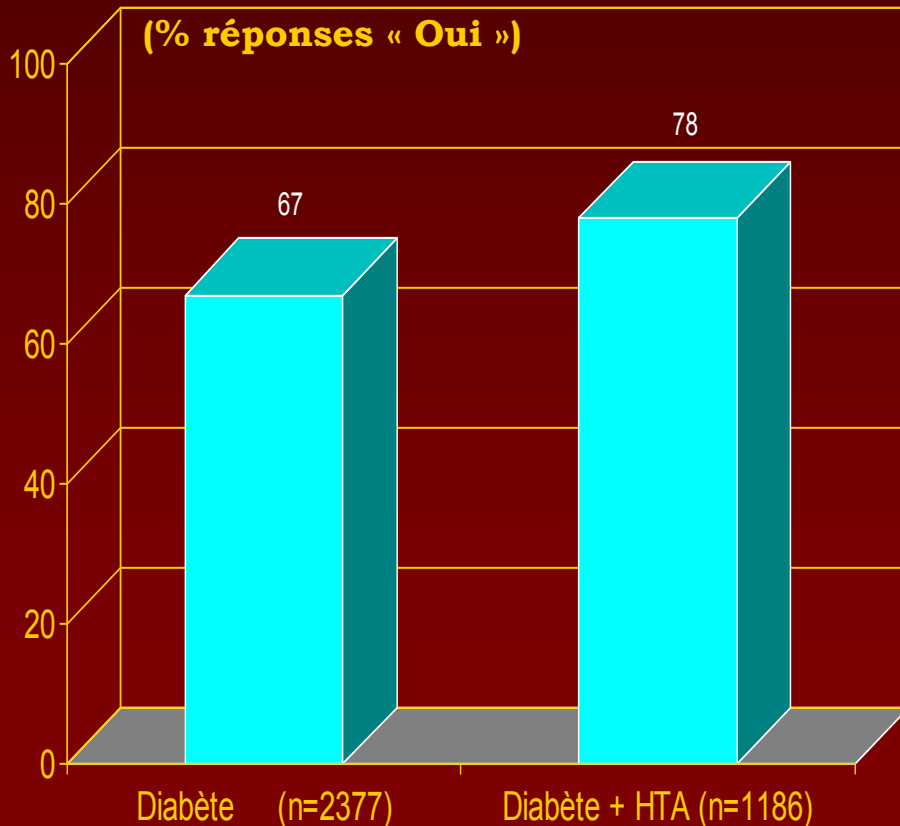
Question: « Avez vous arrêté le traitement parce que vous aviez le sentiment qu'il vous causait des problèmes d'érection? »



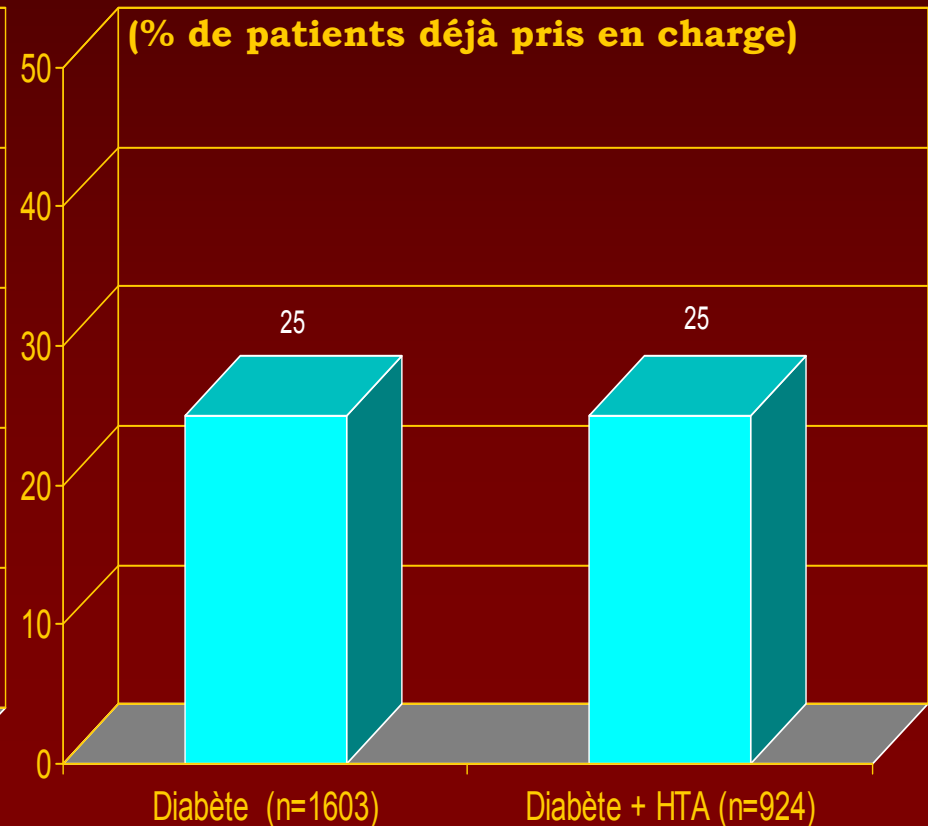
Enquête sur la prévalence des troubles de l'érection et leur prise en charge chez des diabétiques suivis en consultation de médecine générale (3563 hommes).

(Giuliano et al, Urology 2004)

Pensez vous souffrir d'un trouble de l'érection ?



Etes vous pris en charge pour ce trouble ?



Aux diabétiques qui n'étaient pas déjà pris en charge pour leurs troubles de l'érection:

Souhaiteriez-vous être pris en charge pour ces troubles?

Souhaiteriez-vous en discuter avec votre médecin ?

➤ OUI: 82%

Pourquoi alors ne lui en avez-vous pas parlé?

Préféreriez-vous qu'il aborde lui-même cette question ?

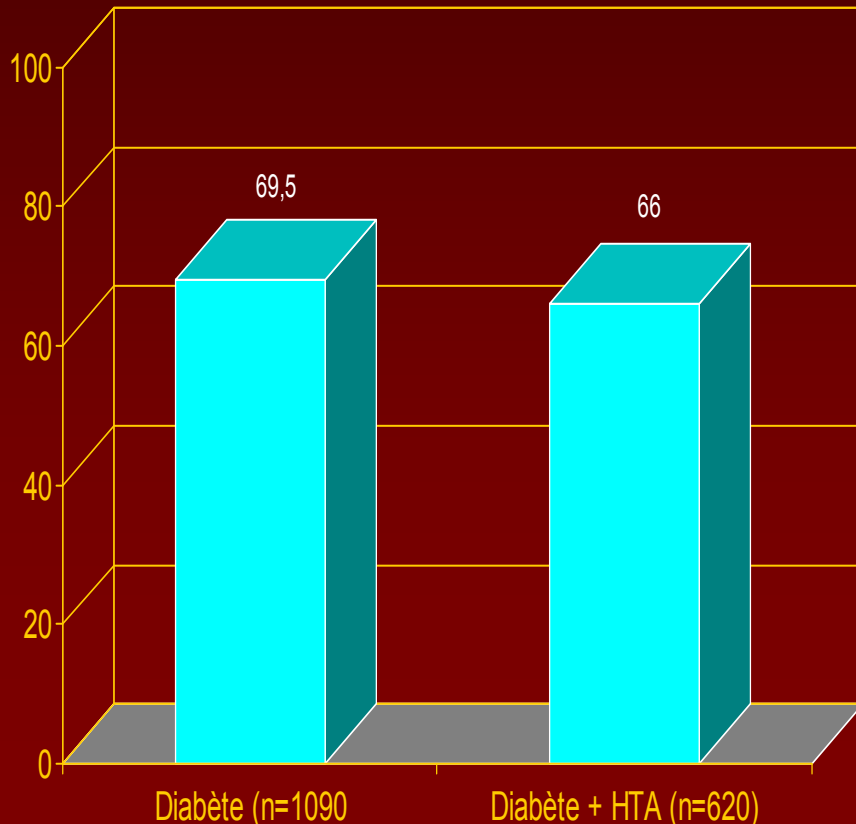
➤ OUI: 69% des précédents

➤ Zweiffer et al 1998: 66%

➤ Baldwin et al 2000: 82%

Les diabétiques attendent du médecin qu'il aborde lui-même la question de la sexualité, et aujourd'hui le médecin ne le fait pas encore

(% de patients souhaitant une prise en charge)



**Les médecins devraient être PROACTIFS.
C'est ce que leurs patients attendent d'eux!**

Physiopathologie de la DE des diabétiques

MULTIFACTORIALITÉ

Diabète de type II

- ↑ glycémie
- Résistance insuline
- Stress oxydatif (PGA)

Pathologies associées

- Hyperlipidémie
- Hypertension
- Obésité (viscérale)
- Sédentarité

Fact. Ψ- sociaux

- Statut malade chr.
- Altération Q d Vie
- Anxiété
- Dépression
- Évitement

Neuropathie

- périphérique
- autonome

Vasculopathie

- macrovasculopathie
- microvasculopathie
- dysfonction endoth.

Hypogonadisme

- ↓ SHBG (↑ Insul.)
- ↓ test. totale et libre
- ↓ désir sexuel

Altération voie NO-GMPc

- ↓ sécrétion NO
- ↓ biodisponibilité NO
- ↓ relaxation MLC ⇒ Dysf. VO

Autres altérations locales

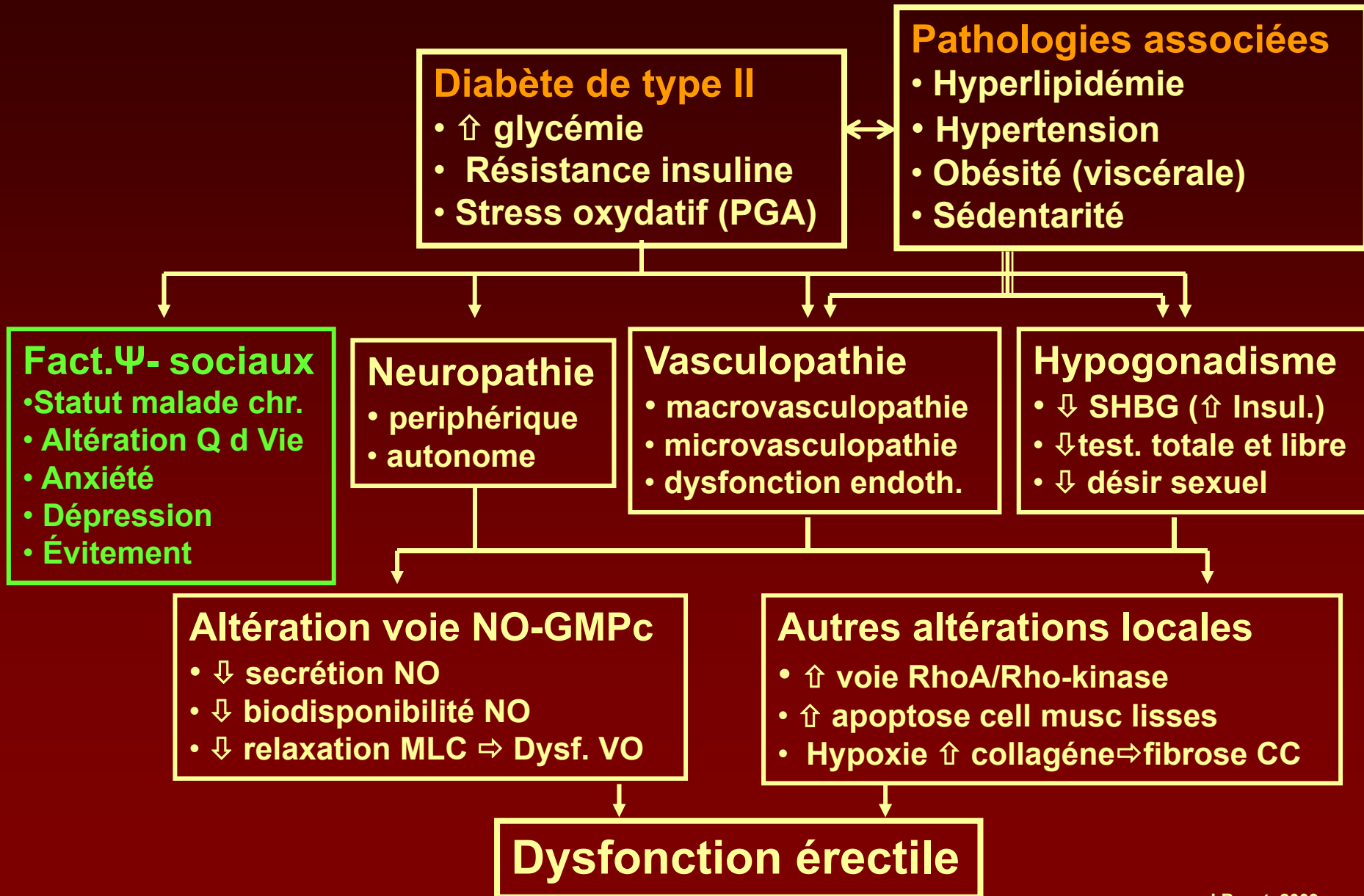
- ↑ voie RhoA/Rho-kinase
- ↑ apoptose cell musc lisses
- Hypoxie ↑ collagène ⇒ fibrose CC

Dysfonction érectile

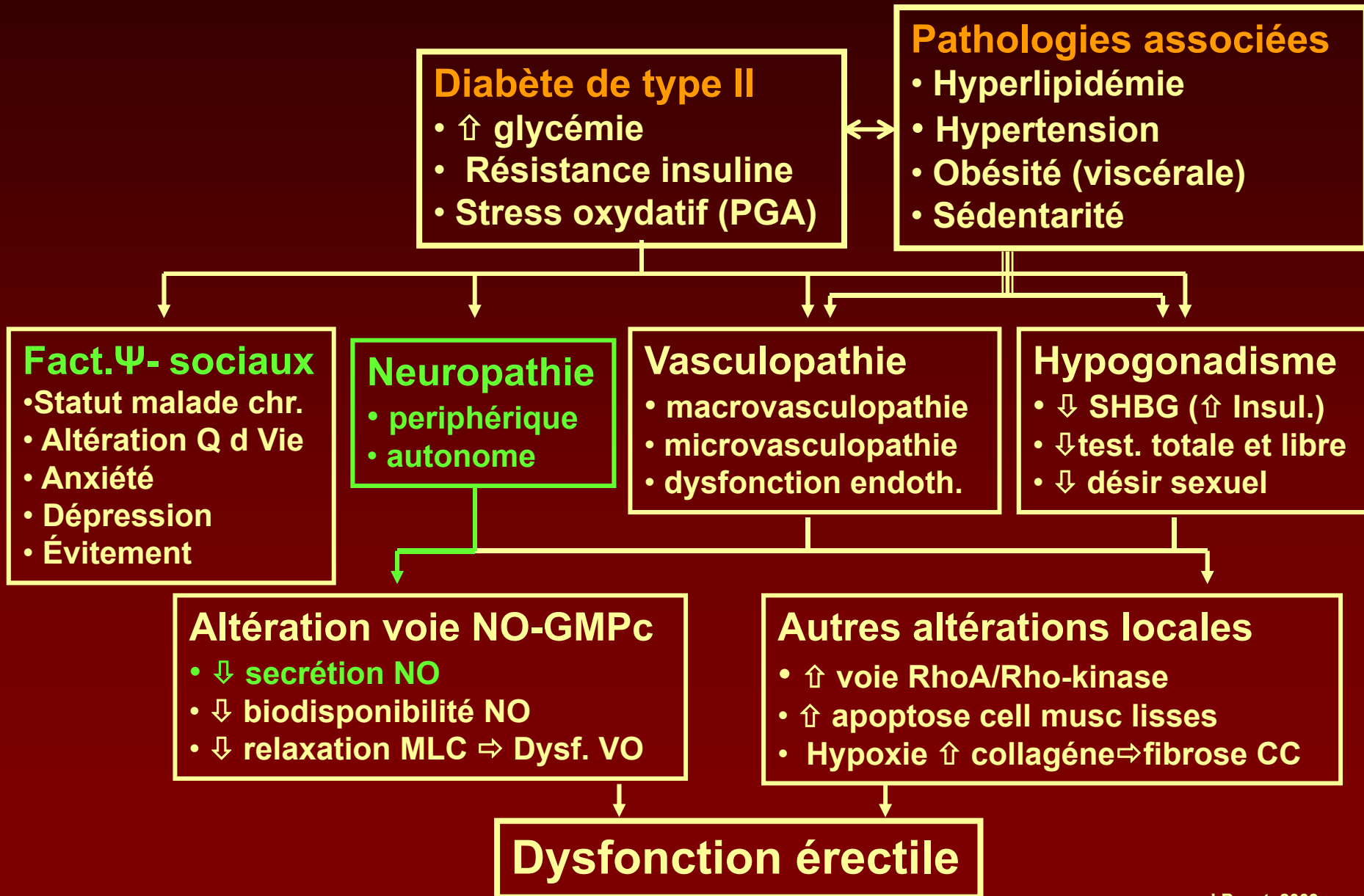
Diagnostic Criteria for the Metabolic Syndrome in Men According to Various Definitions.

| Components of the Met S | <u>WHO</u> ⁽³⁾ Criteria #1 + 2 of the other 4 | <u>NCEP-ATP III</u> ⁽⁴⁾ ≥ 3 of 5 criteria | <u>IDF</u> ⁽⁵⁾ Criteria #2 + 2 of the other 4 |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Hyperglycemia Hyperinsulinemia | FBS ≥ 110 mg/dl ↑ insulin or I or T2DM | FBS ≥ 110 mg/dL or T2DM | FBS ≥ 100 mg/dL or T2DM |
| ↑ Body Size | WHR > 0.90 WC ≥ 94 cm BMI ≥ 30.0 | WC ≥ 102 cm | WC ≥ 94 cm |
| ↑ Triglycerides | ≥ 150 mg/dL | ≥ 150 mg/dL | ≥ 150 mg/dL |
| ↓ HDL Cholesterol | < 35 mg/dL | < 40 mg/dL | < 40 mg/dL |
| ↑ Blood Pressure | BP ≥ 140/90 mmHg or HTN on Rx | BP ≥ 130/85 mmHg or HTN on Rx | Systolic BP ≥ 130 mmHg Diastolic BP ≥ 85 or HTN on Rx |

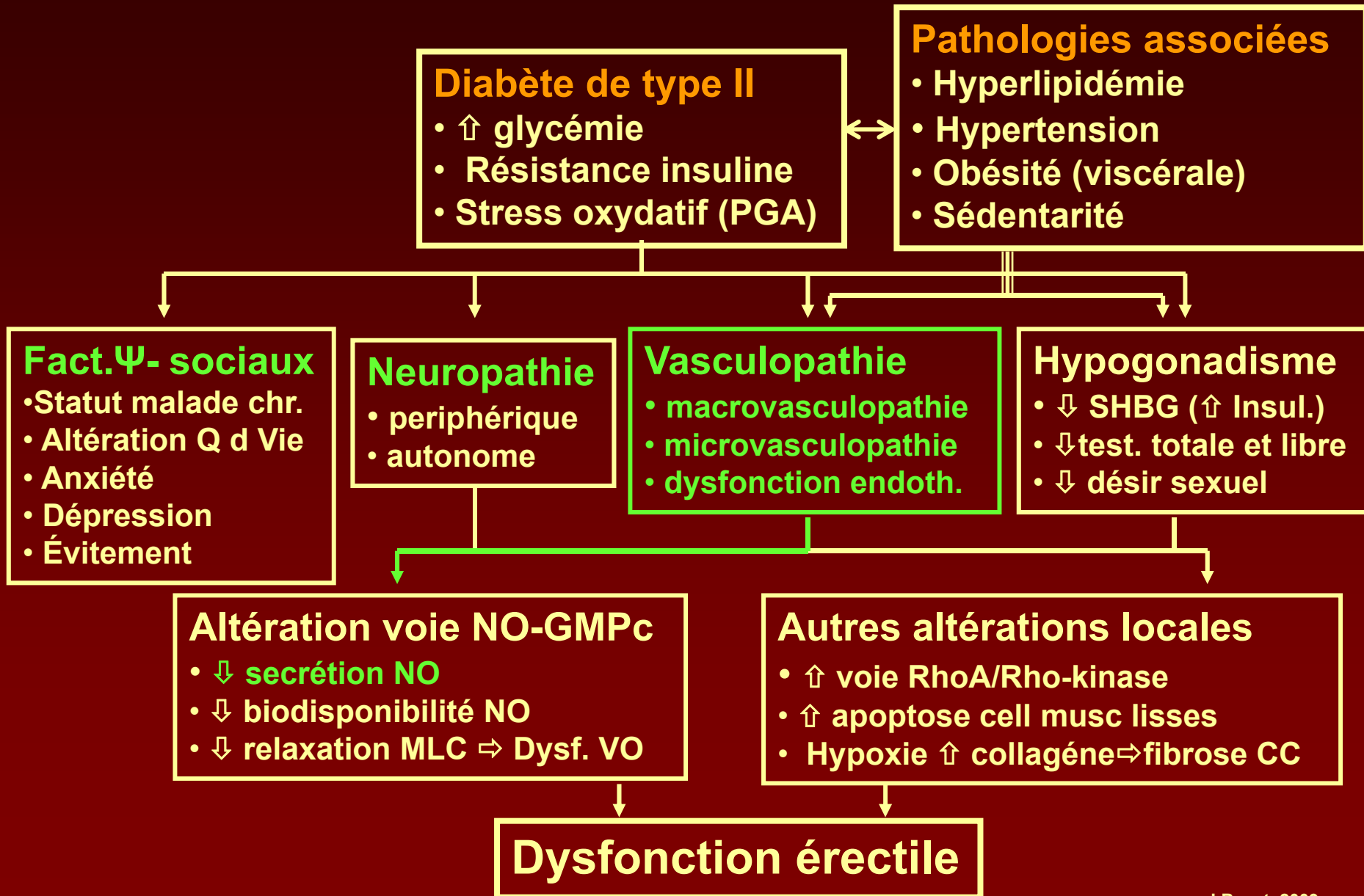
Physiopathologie de la DE des diabétiques



Physiopathologie de la DE des diabétiques



Physiopathologie de la DE des diabétiques



La fonction endothéliale est essentielle

- ❑ **Préserve structure et fonction des vaisseaux sanguins**

- ❑ **Par ses sécrétions qui permettent un équilibre entre:**
 - **Facteurs relaxants muscle lisse vasculaire: NO, Prostacycline**
 - **Fact. contractants : endothéline, radicaux libres (anion superoxide)**

- ❑ **La prépondérance des facteurs vasodilatateurs permet:**
 - **Maintien de l'intégrité endothéliale, effets anti-thrombotiques et anti-inflammatoires**

- ❑ **La Dysfonction Endothéliale est la faillite de cet équilibre au profit des facteurs contractants, prothrombotiques et pro-inflammatoires**
 - **Rôle clé des déficits en NO et en insuline, qui stimule libération de NO**

Dysfonction Endothéliale, premier stade de la maladie vasculaire, le lien entre DE et maladie CV

Dysfonction Erectile

Maladie Cardiovasculaire

↑
*Altération
Vasodilation*

↑
athérosclérose

**Rôle clé du déficit en NO
dans DE et Dysf. Endoth.**

**Dysfonction
Endothéliale**

Prédit très significativement:
• **maladie coronarienne**
• **DE chez les diabétiques**

**Stress
Oxydatif**

**Alteration expression
proteique**

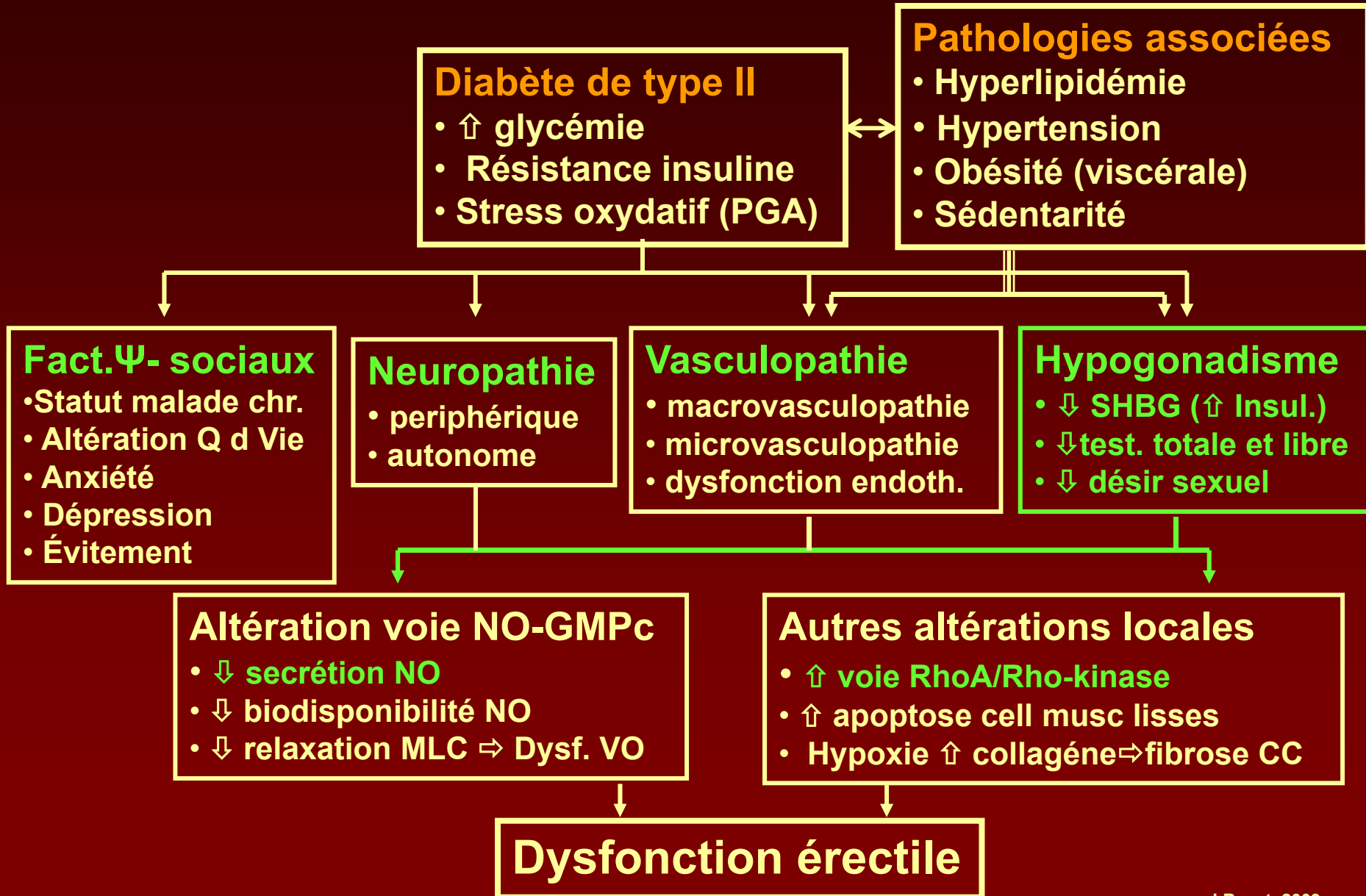
Diabète

Hyperlipidemie

Hypertension

Obésité

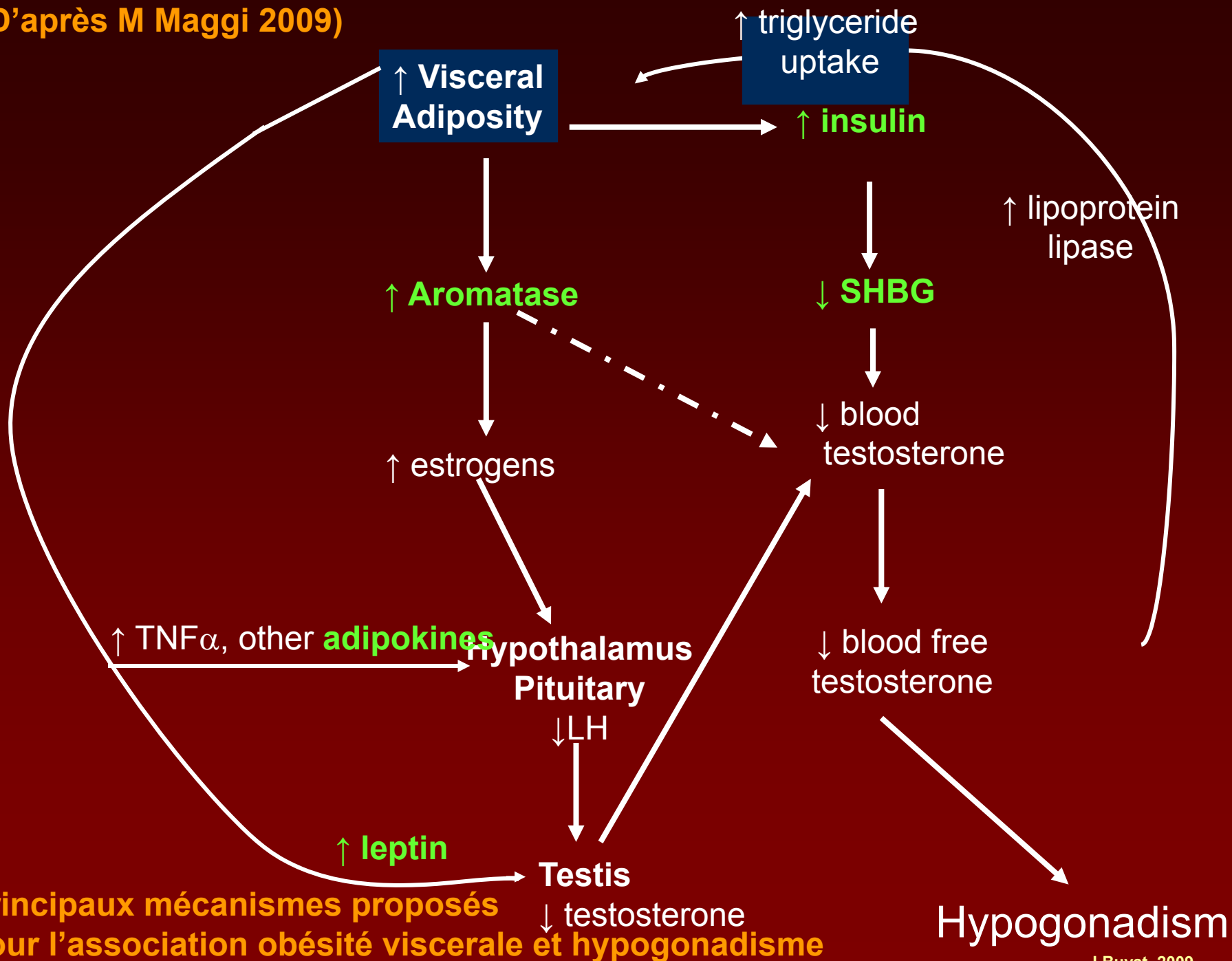
Physiopathologie de la DE des diabétiques



Associations déficit en T - maladies métaboliques: études épidémiologiques

- **Cross-sectionnelles** : signif. entre déficit en T et:
 - **Obésité**: RR 2.38
 - **Diabète type II**: RR 2.1, 30-40% diabétiques sont hypogonad.
 - **Syndrome métabolique (SM)**: dont corrélation inverse entre T et N de composants du SM)
 - **Resistance à Insuline**
 - **Y compris chez hommes avec DE**: triade DE, SM et hypogonad. particulièrement fréquente
- **Études prospectives**:
 - **Déficit en T prédit survenue**:
 - **Diabète type II**
 - **Syndrome Métabolique**
 - **Obésité, diabète et SM prédisent survenue déficit en T**

(D'après M Maggi 2009)



Associations déficit en T-pathologie vasculaire: nombre d'études suggèrent la possibilité d'un effet nocif du déficit en T pour le système CV de l'homme

□ Parmi plus de 40 études cross-sectionnelles:

- Aucune ne trouve corrélation + T / maladie vasculaire
- ↓ T ou corrélation inverse T / prévalence maladie vasculaire:
 - 50% populations d'hommes coronariens
 - 3 études d'hommes avec athérome carotidien
 - 2 études d'hommes avec artériopathie aortique ou périphérique
- Corrélations inverses T / facteurs risque et rigidité vasculaires

□ Etudes interventionnelles:

- Administration doses pharmacologiques de T relaxe coronaires (4 études)
- 5 études à court terme dont 3 contre placebo montrent une ↓ des signes cliniques ou électriques d'ischémie à l'effort chez les sujets coronariens
- Pas de données à long terme

Hypogonadisme expérimental : la suppression androgénique dans traitement du cancer de prostate

- ❑ ↓ la mortalité due au cancer
- ❑ Mais induit en quelques mois perturbations métaboliques:
 - En 3 à 6 mois obésité viscérale et résistance à insuline
 - A partir de 12 mois ↑ incidence diabète type II et Sd métabolique
 - Perturbations lipidiques
- ❑ Ont été rapportées dans certaines études une ↑ de la morbidité et de mortalité cardiovasculaires
 - ↑ Incidence coronaropathies
 - ↑ Incidence infarctus myocarde mortels
- ❑ D'autres études suggèrent une survenue plus précoce, mais pas d'↑ incidence à long terme, limitée aux sujets ≥ 65 ans

Association déficit en T-pathologie vasculaire: 15 études prospectives (cohortes ou nested case-control)

□ Recherche corrélations entre T et morbidité et mortalité cardiovasculaires ultérieures:

- 9 études (60%) 5 à 31 ans: aucune corrélation significative
- 2 études: corrélations faibles entre taux élevés d'androgènes et mortalité cardiovasculaire
- 3 études (20%): corrélations significatives inverses androgènes et soit mortalité de tous types dont cardiovasculaire, soit AVC ou épisodes ischémiques transitoires non confirmée dans étude Abbot.
- 1 étude corrélation faible rapport cortisol/T avec morbidité et mortalité coronariennes

En conclusion les études observationnelles prospectives ne permettent pas de confirmer définitivement un risque CV lié à l'hypogonadisme

- ❑ Bien que la T circulante soit inversement corrélée à la plupart des facteurs de risque CV classiques**
- ❑ Mais elle exerce des effets aussi bien pro- que anti-athérogènes sur la paroi vasculaire et les fonctions des macrophages**
- ❑ Le résultat net de ces effets sur la paroi vasculaire peut très bien réduire voire annuler le bénéfice résultant de l'amélioration des autres fact. de risque**
- ❑ Plus d'études prospectives avec populations plus importantes, et à plus long terme**

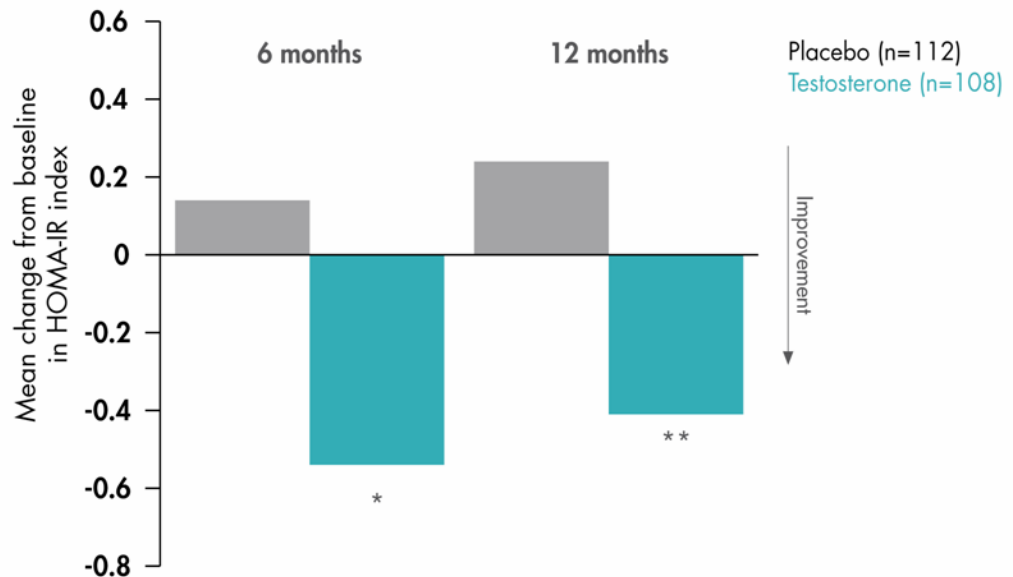
Effects of testosterone therapy on insulin resistance and glucose homeostasis (3 RCTs)

- ❑ **Boyanov et al 2003: open label, randomized, oral TU 120 mg/d vs no-treatment, 48 patients, 3 months**
 - ↓ mean fasting blood glucose & HbA1c (from 10.4 to 8.6%)
- ❑ **Kapoor et al 2006: DBPC with cross-over, 24 patients, 200 mg testost. IM every 2 weeks, 3 months**
 - ↓ HOMA, fasting blood glucose, HbA1c (- 0.37%)
 - ↓ leptin, adiponectin
- ❑ **Buvat et al 2008, TIMES 2 study: DBPC, 102 patients with either type II diabetes or metabolic syndrome, and testosterone deficiency, testosterone gel vs placebo for 12 months**
 - ↓ HOMA, Lpa

Times 2 study: Double Blind Placebo Controlled trial of testosterone gel in 102 men with testost. deficiency and either type II diabetes or Metabolic Syndrome (Buvat et al 2008)

Significant decrease in insulin resistance (HOMA) after 6 and 12 months of T gel

2a) Total population

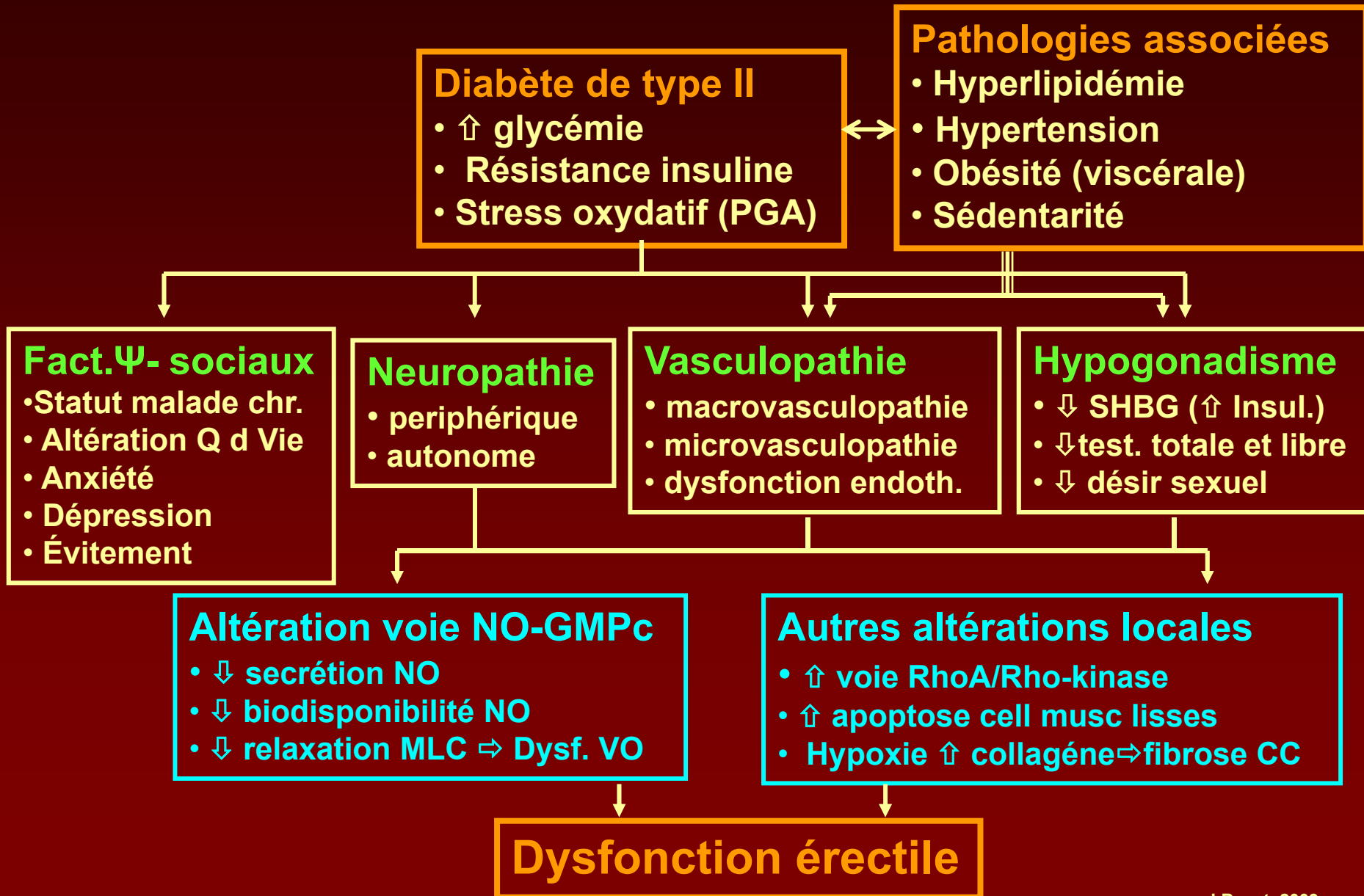


| | Placebo | Testosterone | P-value |
|--------------------------------------|---------|--------------|---------|
| Mean change from baseline, 6 months | 0.14 | -0.54 | 0.018 |
| Mean change from baseline, 12 months | 0.24 | -0.41 | 0.006 |

TIMES 2 study:
Tostran®, Prostrakan

HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance;
T2D – type 2 diabetes; MS – metabolic syndrome
*P<0.05; **P<0.01 versus placebo at same time-point

Physiopathologie de la DE des diabétiques



Bilan d'une DE: essentiellement clinique, même chez un diabétique

□ Interrogatoire

➤ Etudier les antécédents

➤ Histoire du diabète, équilibre, complications

➤ Autres facteurs de risque vasc., alcool, tabac, sédentarité

➤ Médicaments à impact sexuel (diurétiques, antidépresseurs IRS)

➤ Analyser les symptômes sexuels

➤ Contexte psychologique et socio-conjugal

□ Examen clinique

□ Examens paracliniques

Analyser les symptômes sexuels

- ❑ Rigidité et durée des meilleures érections
quelles que soient circonstances de survenue:
 - Totalement rigides plusieurs fois par semaine:
prépondérance psychologique, espoir de rémission
 - Autres cas: présomption de prépondérance organique

- ❑ Analyser l'intérêt (appétit) sexuel:
 - Si diminuer penser hormones ou dépression

Bilan complémentaire de DE chez un diabétique

□ Bilan métabolique et éventuellement rénal

- HbA1c, cholestérol HDL/LDL, triglycérides, +/- γ GT, NF
- Urée, créatinine, microalbuminuria

□ Bilan hormonal

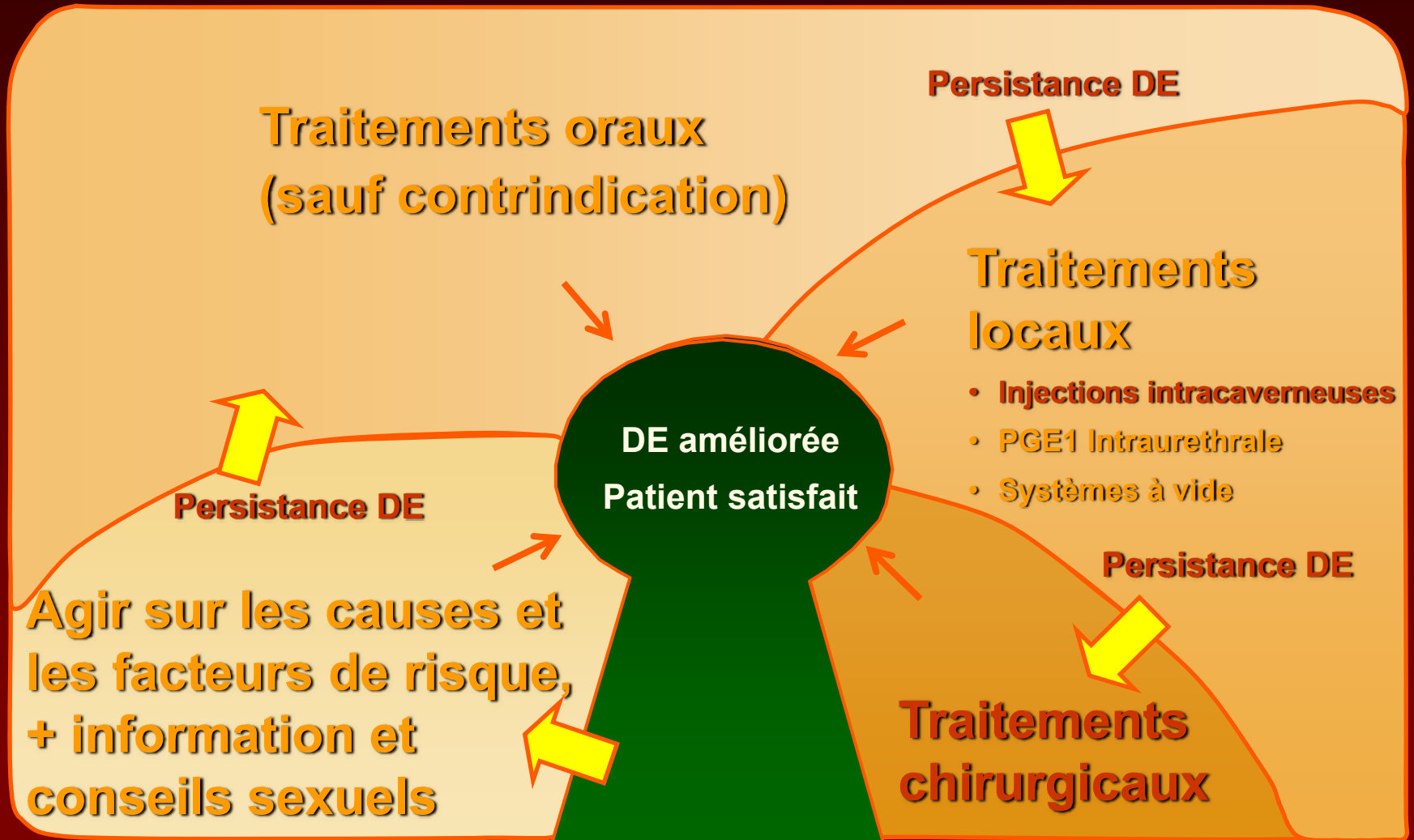
- Testostérone totale
 - Si < 3.5 ng/ml ou 12 nmol/l, répéter, + LH, SHBG (TLc), PRL
- Si ↓ désir : + prolactine (à jeun, prés 20 mn repos)
- Après 50 ans PSA

□ ECG de repos et si normal d'effort

□ Test d'injection intracaverneuse, duplex scan??

Traitement de la Dysfonction Erectile

Recommandations de l'OMS



PRISE EN CHARGE DES PROBLEMES D'ERECTION EN CAS DE RISQUE CARDIAQUE : APPROCHE PRATIQUE

□ Risque à reprendre l'activité sexuelle ?

- tenir compte du niveau d'activité physique
 - Rapport moyen = marche 2 kms en 20 mn, activité ménagère légère
 - Rapport fougueux = marche prolongée et rapide, 1h vélo, tennis
- si cardiopathie connue :
 - côter le risque en faible, modéré, ou élevé
 - adresser au cardiologue risques modéré et élevé
- si risque de cardiopathie latente (≥ 3 facteurs de risques) :
 - si activité physique faible, ECG et épreuve d'effort

AGIR SUR LES CAUSES MODIFIABLES ET SUR LES FACTEURS DE RISQUE

DE : marqueur de la maladie vasculaire

1. Corriger les habitudes à risque :

- Réduire ou mieux supprimer **tabac et alcool**
- Réduire l'excès de **poids**
- Alimentation pauvre en **graisses animales**
- Lutter contre la sédentarité : **Exercice physique ++**

AGIR SUR LES CAUSES ET FACTEURS DE RISQUE - 2

2. Equilibrer diabète et les pathologies associées :

- Hyperlipidémie (*statines*), hypertension (*IEC, ARA II*)

3. Modifier les médicaments suspects impact iatrogène:

- Hypotenseurs (clonidine, diurétiques, \pm bêtabloqueurs)
- Antidépresseurs (**IRS ++**) et neuroleptiques
- Spironolactone, Finasteride, Anti-arythmiques

4. Prendre en compte les facteurs psychol. importants:

- **Depression** (*Tianeptine, Viloxazine, Bupropion, Mirtazepine?*)
- Troubles de la personnalité, Conflits conjugaux
- Angoisse de Performance et/ou évitements massifs

5. Traiter hypogonadisme confirmé

Essai ouvert contre placebo de substitution androgénique chez 48 diabétiques de 45 à 65 ans avec rapport taille/hanches ≥ 0.9 , Test. ≤ 15 nmol/l et DE ou symptômes de déficit androgénique (Boyanov et al 2003)

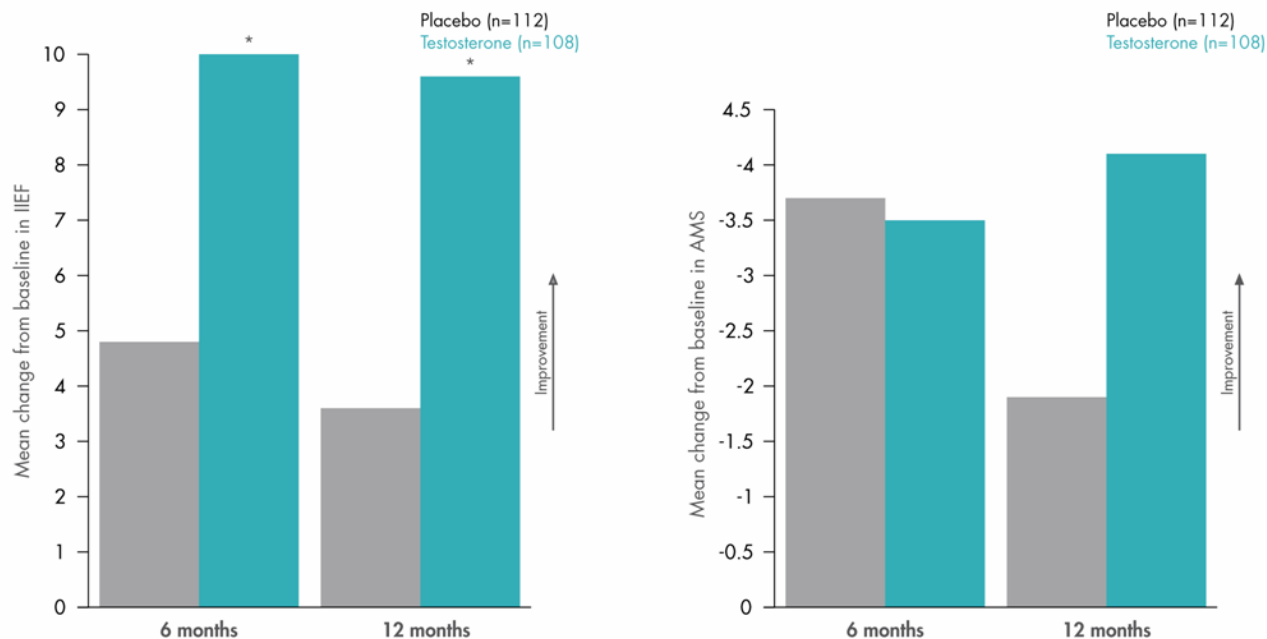
| | Undecanoate | Test. 120mg/j | Placebo | (ouvert) |
|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------|---------------------|
| | base | 3 mois | Base | 3 mois |
| Dysf. Erectile | 2.25 | 1.06** | 2.5 | 2.25 |
| Désir Sexuel | 1.25 | 2.12** | 1.5 | 1.67 |
| Fatigue | 1.12 | 0.5** | 1.25 | 1.12 |
| Nervosité | 1.5 | 0.37** | 1.75 | 1.5 |
| Insomnie | 1.12 | 0.5** | 1.25 | 1.12 |
| Poids (kgs) | 94.1 | 91.6 (- 2.5)* | 95.2 | 94.6 (- 0.6) |
| Masse grasse | 29.2 | 27.6 (- 1.6)* | 31.3 | 31.1 (- 0.2) |

* P < .05 par rapport grpe placebo, ** p < .05 par rapport à base et grpe placebo

Etude TIMES 2: effets d'un gel de testostérone (Tostran®, lab. Prostrakan) sur le score total de l'IIEF (Buvat et al 2008)

- ❑ Etude en double insu contre placebo chez 210 hommes avec diabète de type II et/ou Syndrome Métabolique
- ❑ A significant improvement was observed in mean IIEF total score with testosterone gel for the total population at 6 and 12 months

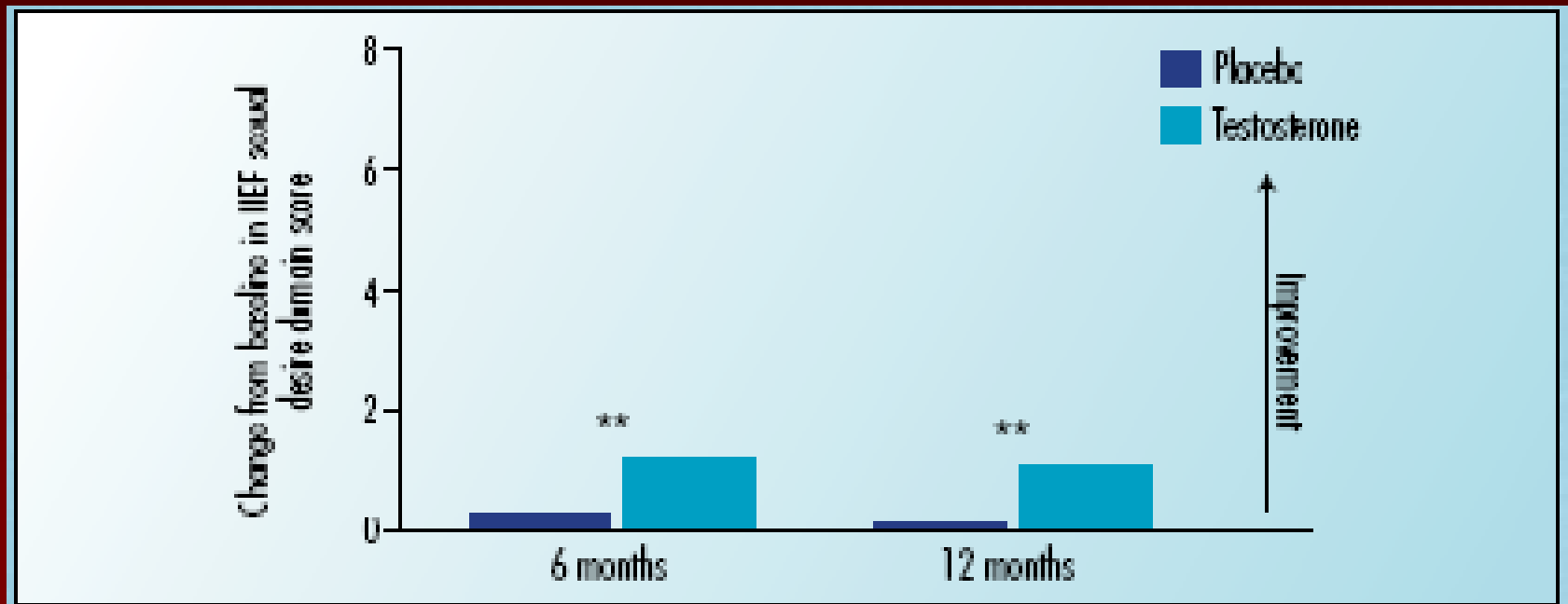
Figure 4. Mean change from baseline in International Index of Erectile Function (IIEF) total score and Aging Male Symptoms (AMS) among all patients



IIEF – international index of erectile function score
* $P < 0.05$ versus placebo at same time-point

AMS – aging male symptoms scale

TIMES 2 study: Mean change from baseline in IIEF Sexual Desire score on testosterone gel in type II diabetic men with hypogonadism *(Buvat et al 2008)*



Bénéfices du traitement androgénique en cas de Troubles de l'Erection avec hypogonadisme

(Testostérone \leq 3.46 ng/ml ou 12 nmol/l) (Buvat et al 2006)

- ❑ **Même s'il n'améliore qu'inconstamment les érections (< 50%), le traitement par la testostérone:**
 1. **L'une des rares possibilités de restaurer des érections naturelles , évitant d'avoir à programmer l'activité sexuelle**
 2. **La seule possibilité de restaurer le désir sexuel**
 3. **Peut améliorer d'autres symptômes du déficit androgénique, ainsi que les troubles métaboliques associés**
 4. **Un taux minimum de testostérone pourrait être nécessaire dans certains cas pour une pleine efficacité des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V**

S'occuper des facteurs de risque et des pathologies associées suffit rarement à corriger la DE des diabétiques, mais ceci potentialise l'efficacité du traitement pharmacologique

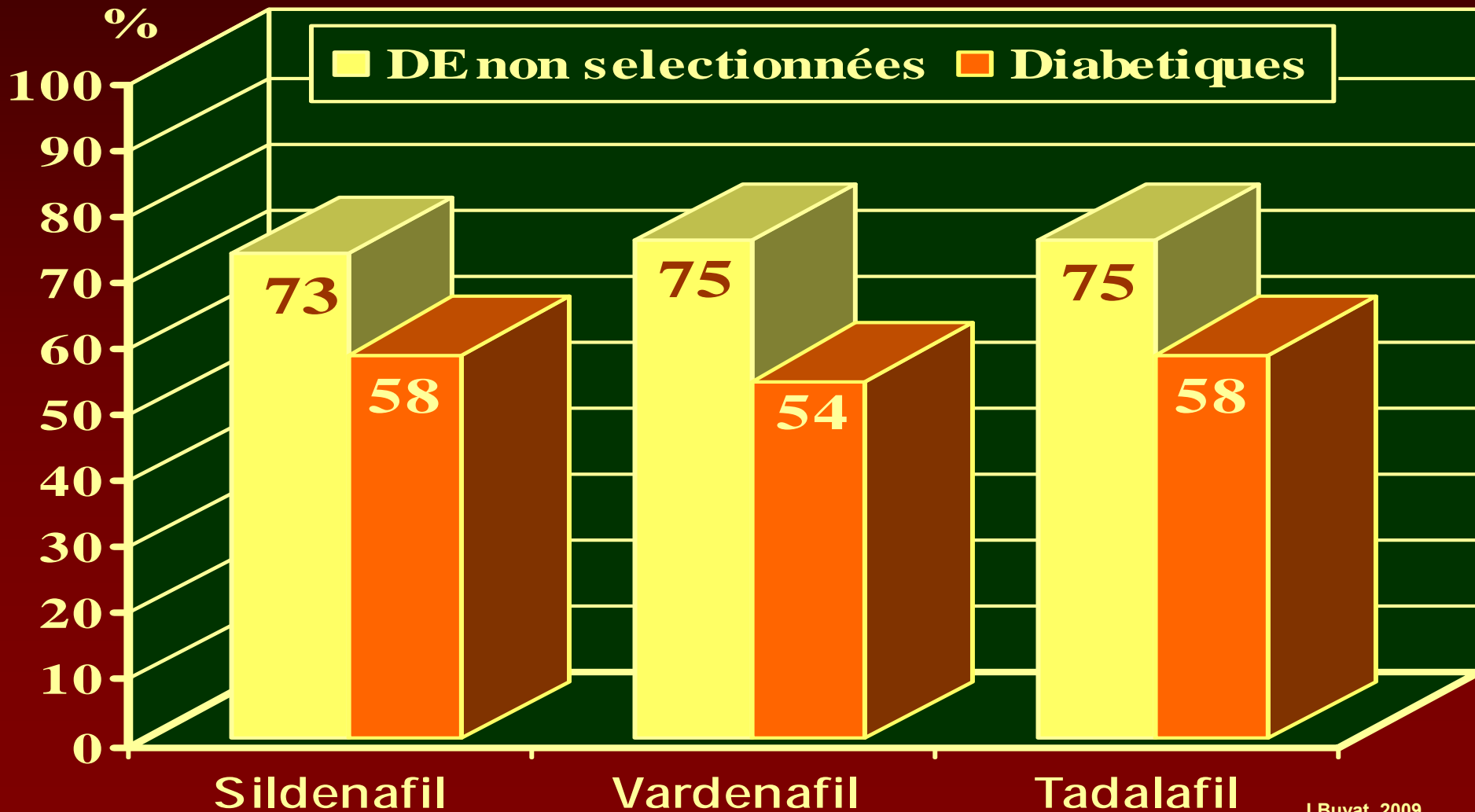
Phase 2: Traitement oral

aujourd'hui essentiellement

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V

Pourcentage des hommes avec TE capables d'un rapport sexuel satisfaisant après prise d'un inhibiteur de la PDE5

(Costabile 2003)



Conditions essentielles pour l'efficacité des inhibiteurs de la PDE5 *(Porst 2006)*

1. Associer une stimulation sexuelle active
2. Prise plus de 2h après dernier repas (sauf Tadalafil)
3. Intervalle approprié entre prise et début de l'acte sexuel (pour efficacité max, 1 à 4h pour Sild. et Vard., 2 à 36 h pour Tadal.)
4. Si résultat insuffisant augmenter la dose jusqu'au maximum autorisé
5. Répéter les essais au moins 4 fois avec la dose maximum autorisée

50% au moins des échecs résultent de consignes insuffisantes ou mal respectées et peuvent être récupérés en corrigeant ces erreurs

Rapidité et durée d'action des IPDE5

- ❑ Pas de différence nette en termes de rapidité si à jeun:
 - 15 mn après prise # 33% peuvent pénétrer (placebo 25%, * à 16mn)
 - 30 mn après \geq 50% vs 30% sous placebo

- ❑ Différence principale = durée d'action
 - Sildenafil et Vardenafil: 4 à 12 h après prise
 - Tadalafil: prouvé au moins 36h

- ❑ Certains avantages à une activité plus longue:
 - Prolonge la période pendant laquelle le sujet sera à même de répondre normalement à une stimulation sexuelle
 - Réduit contraintes programmation de prise cp et du rapport
 - Possibilité retrouvée de spontanéité, essentielle pour certains patients et partenaires
 - Peut restaurer sentiment de normalité

**La prise quotidienne d'un
Inhibiteur de la PDE5 :
un nouveau concept dans la
prise en charge des
dysfonctions érectiles**

L'expérience clinique accumulée avec l'administration « régulière » du tadalafil suggère en effet qu'elle permet à de nombreux patients et partenaires de se sentir de nouveau « normaux »

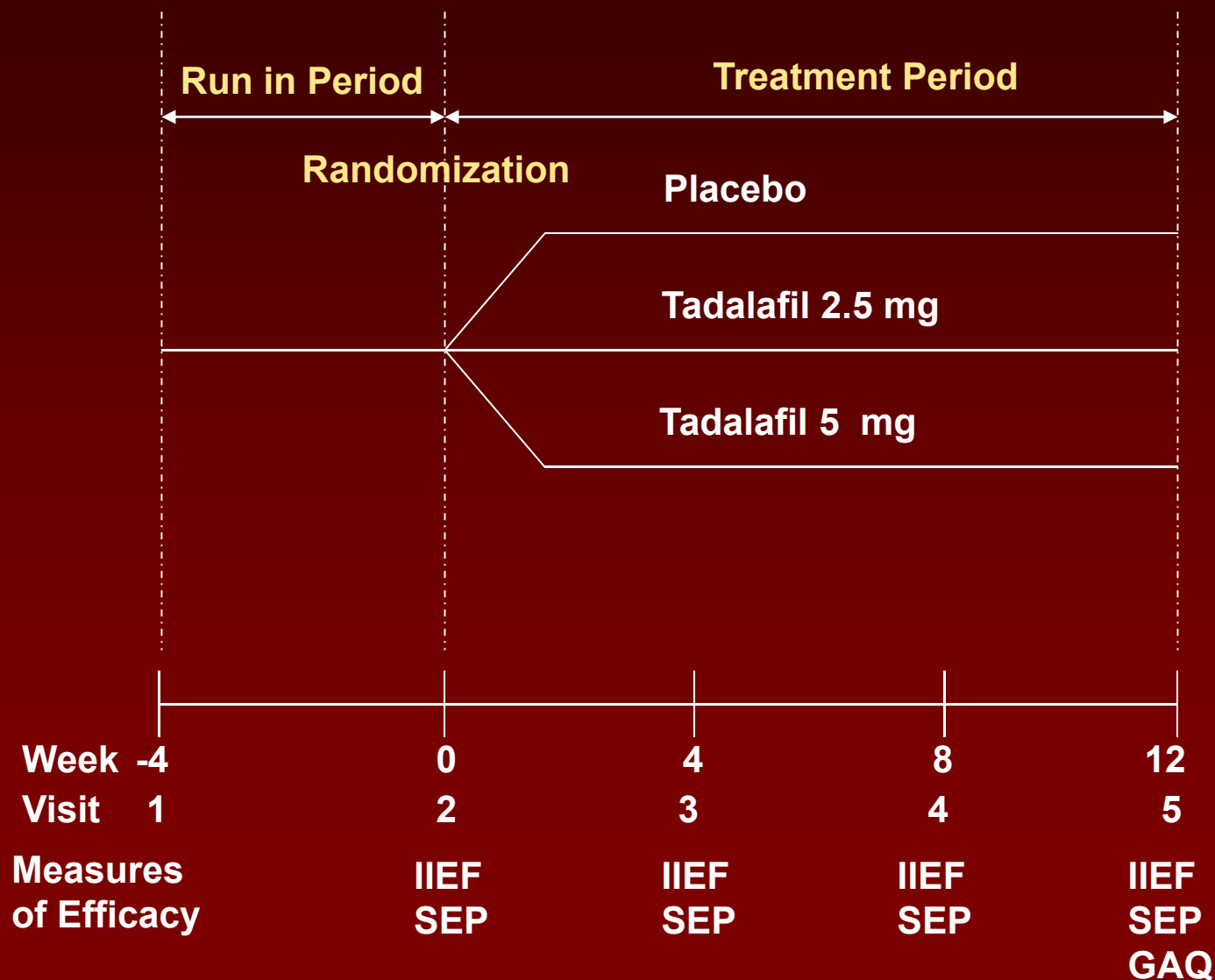
- ✓ L'activité continue de l'IPDE5 permet de nouveau que l'érection survienne spontanément/naturellement en réponse au désir sexuel, sans nécessité de prise d'un comprimé dans l'intervalle, qui rappellerait le problème
- ✓ La réapparition d'érections spontanées, tant en situation sexuelle que non sexuelle (*Kim et al 2006*), restaure le sentiment de normalité, d'être redevenu un homme.
- ✓ Les femmes attachent encore plus d'importance à la spontanéité, et aiment la prise régulière pour cette raison, ce qui évite leur si fréquente opposition aux IPDE5.
- ✓ Le couple peut oublier son problème et la contrainte du comprimé

D'autres avantages potentiels d'un traitement quotidien ont récemment émergé

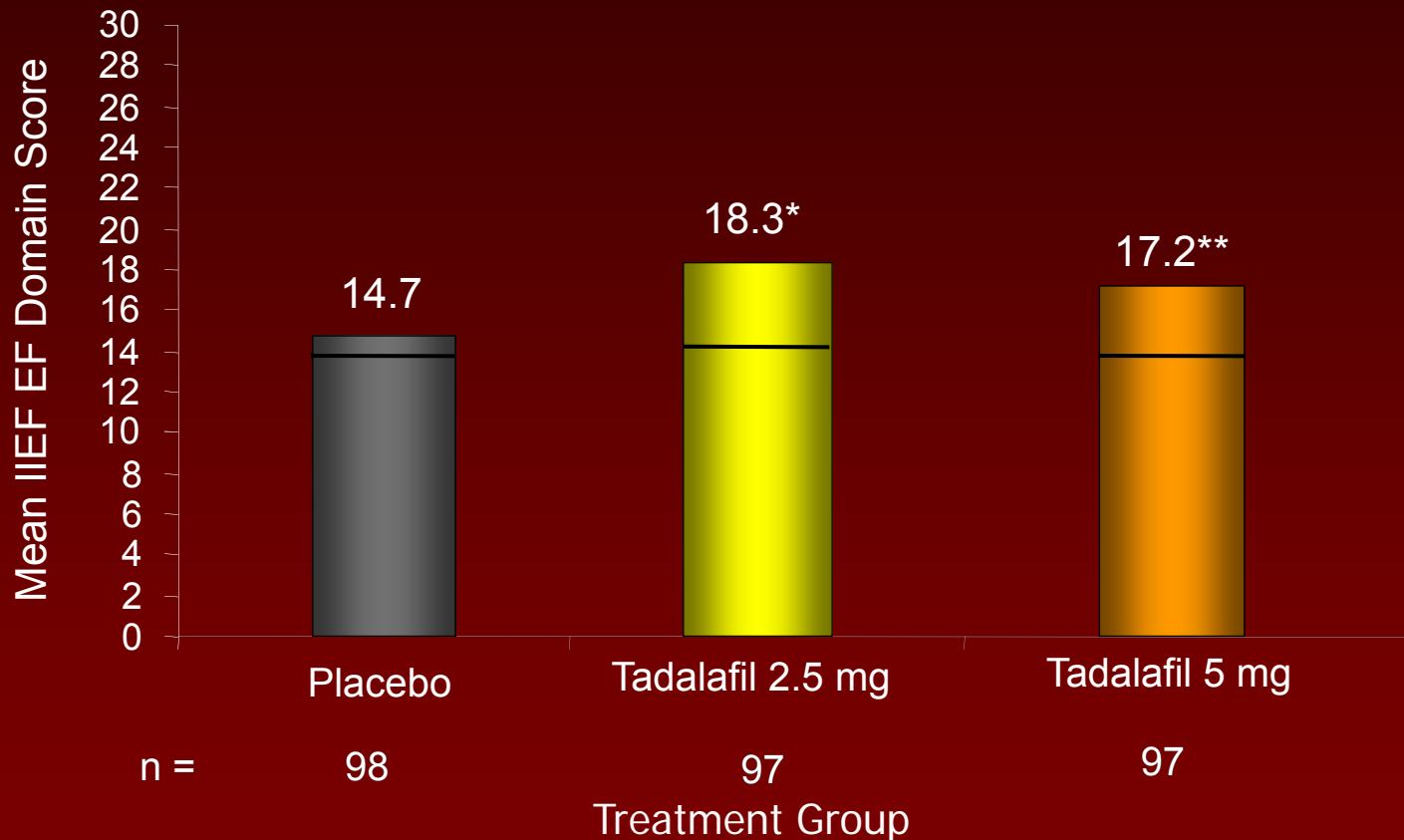
- ❑ En plus des bénéfices psychologiques
- ❑ Amélioration éventuelle de l'évolution à long terme de la DE par la réhabilitation de l'endothélium, et peut être de la maladie vasculaire associée et de l'HTA
- ❑ Par ces mécanismes psychologiques et biologiques, augmentation de l'efficacité, voire possibilité de guérison pour certaines DE
- ❑ Amélioration des TUBA associés

Tadalafil Administered Once a Day is Efficacious and Well Tolerated for Treating ED in Men With Diabetes Mellitus

Brock, Buvat et al ESSM 2006

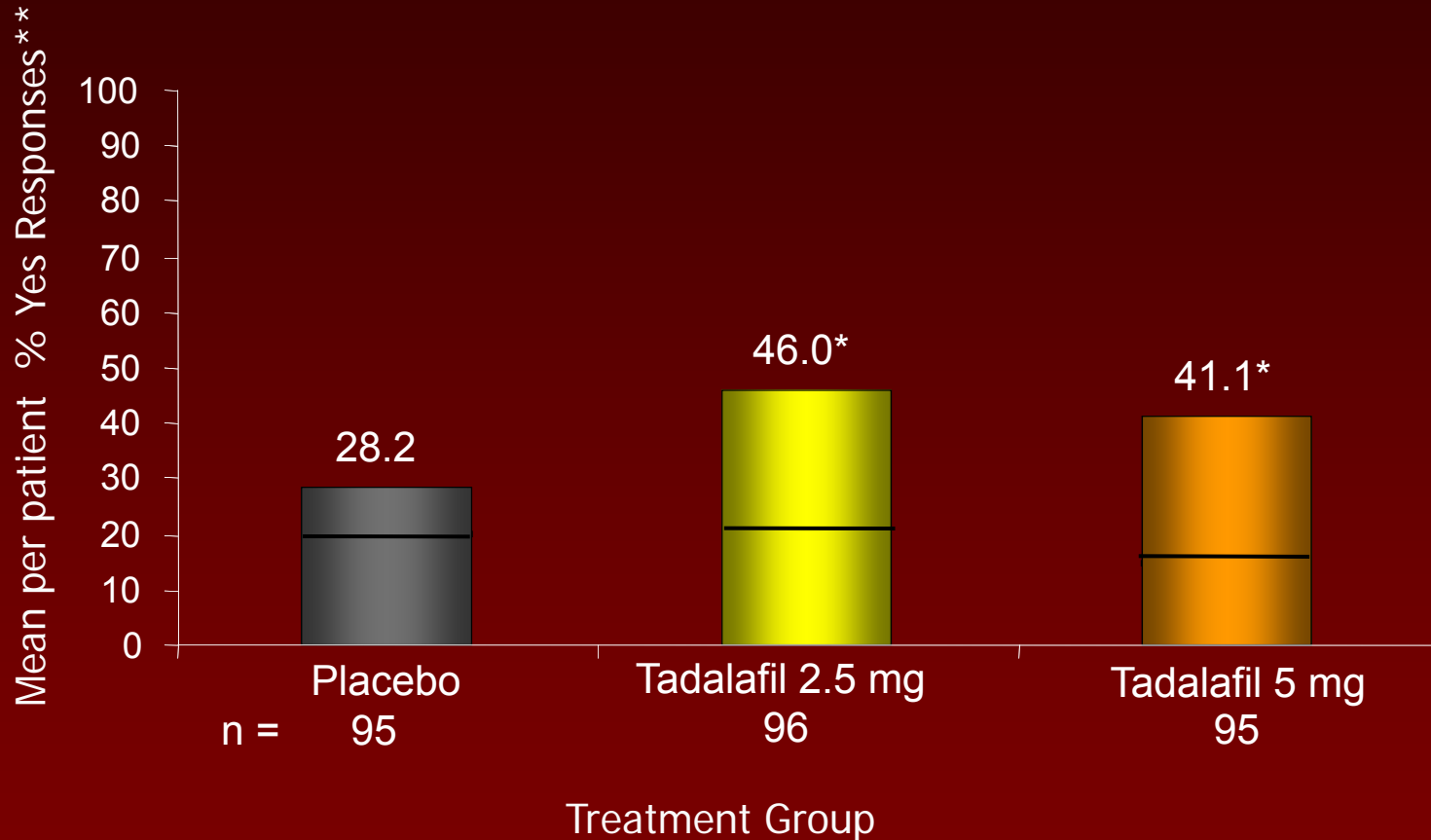


Diabetic ED patients: IIEF EFD score After 12 Weeks of Treatment With Tadalafil OAD



* $P < 0.001$, compared with placebo; ** $P < 0.005$, compared with placebo

Diabetic ED patients: % successful intercours (SEP3) After 12 Weeks of Treatment With Tadalafil OAD



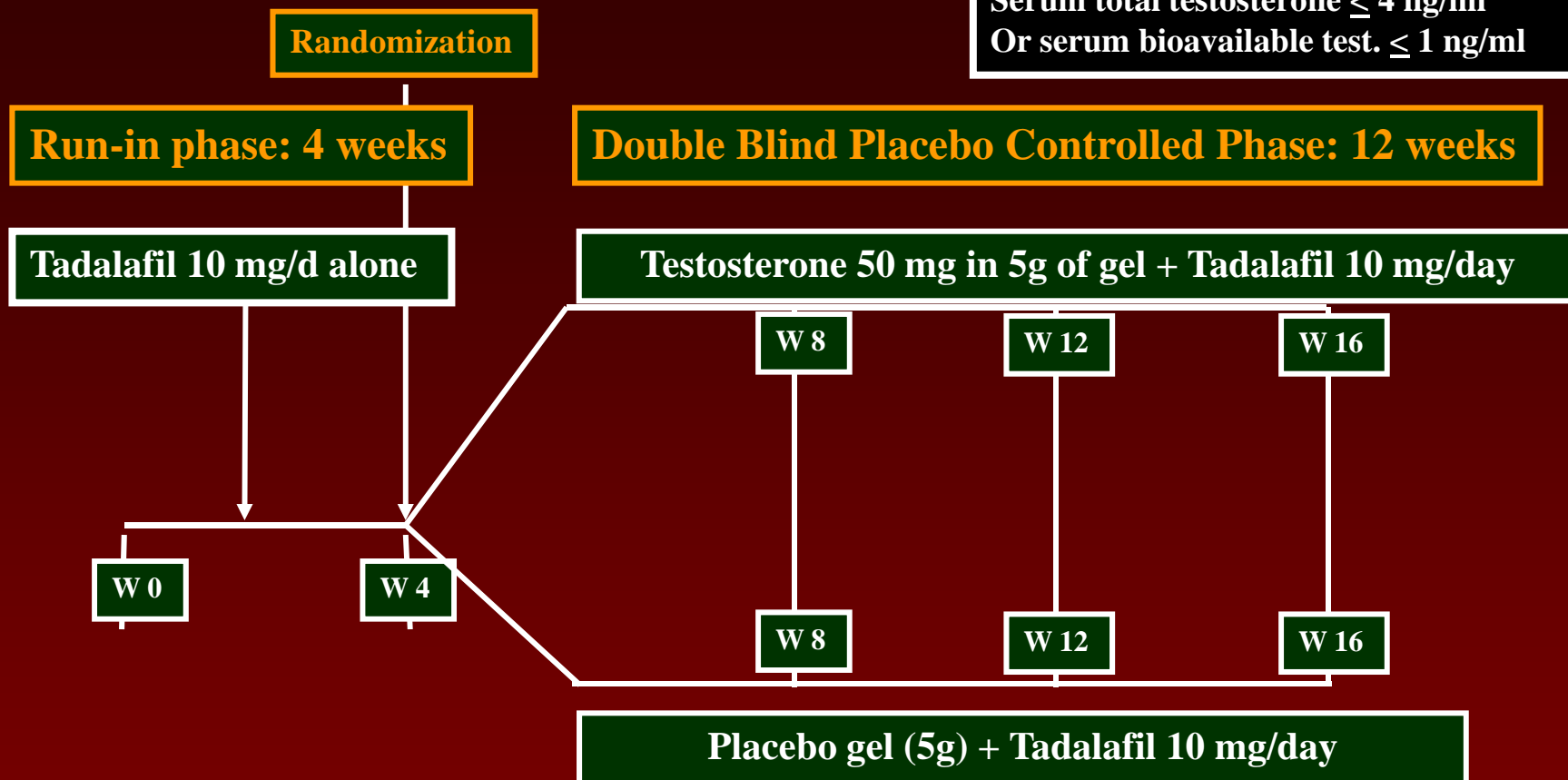
* $P < 0.001$, compared with placebo

** SEP3 – Did your erection last long enough for you to have successful intercourse?

TADTEST STUDY: DESIGN

Main Inclusion Criteria :

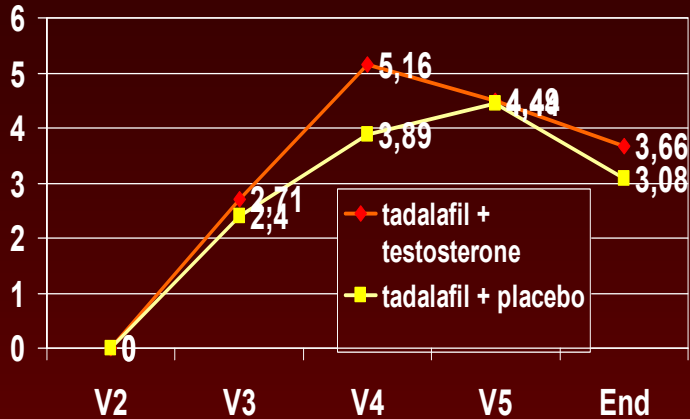
Non responders to any PDE5 inhibitor
Serum total testosterone ≤ 4 ng/ml
Or serum bioavailable test. ≤ 1 ng/ml



Study medications:

- Tadalafil (Cialis[®]), 10 mg OAD, open, in every patient
- 1% hydro-alcoholic gel of T (Testogel[®], Androgel[®]), 5g containing 50 mg T, or 5g placebo gel, double blind, from randomization
- Possibility of titration to 10g gel (100 mg T) from W8 or W12 if insufficient improvement according to patient

Change from baseline in mean EFD score in overall population

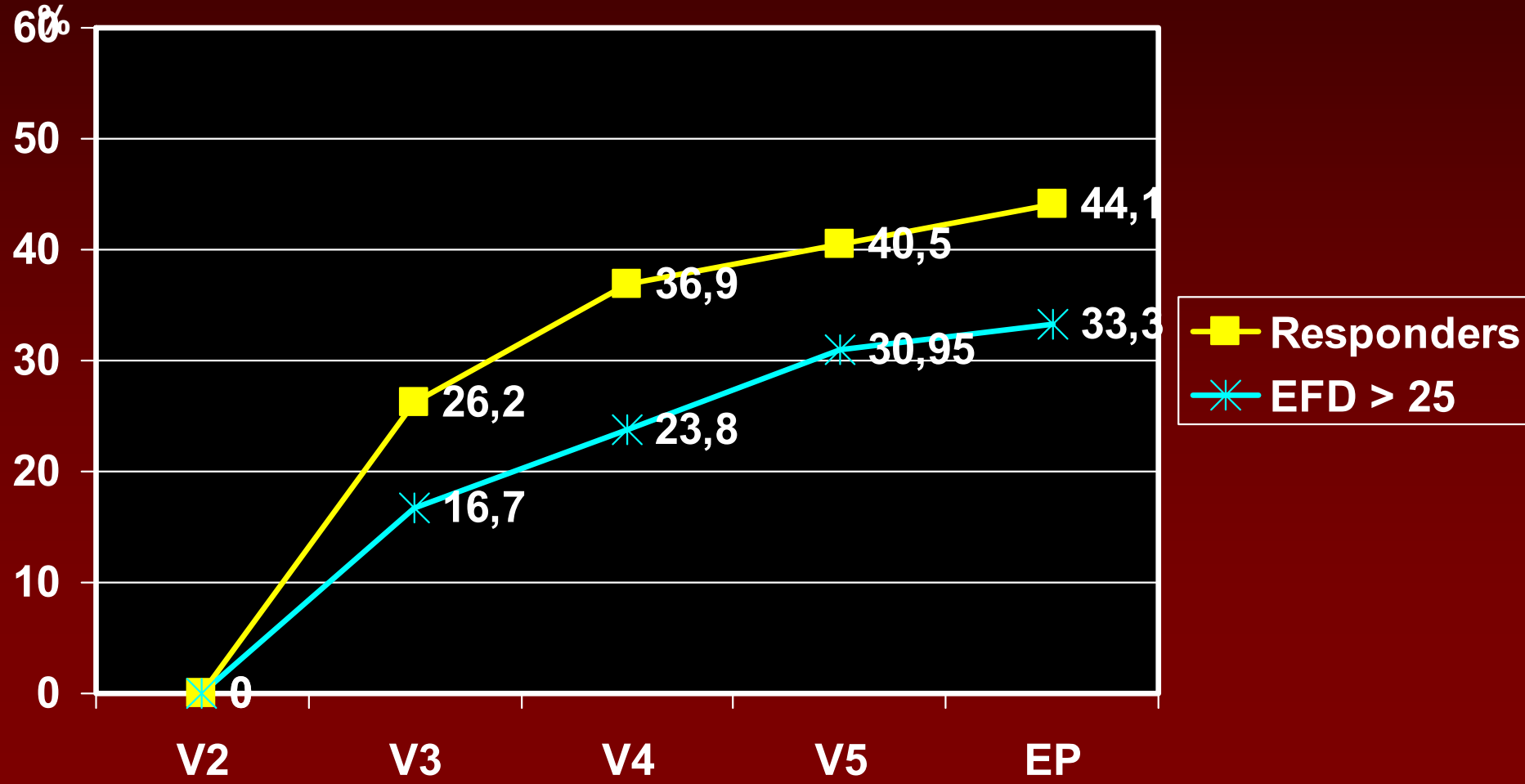


In order to find a threshold level of baseline T below which the combination with the T gel would signif. ↑ the effect of Tadal. on EF, we compared the T gel and PI gel groups as concerns the main efficacy criteria in subpopulations defined by lower T levels at baseline

| | | Change in EFD score | | | Change in SEP 3 rate | | |
|---------------------------|-------------|---------------------|-------------|-------|----------------------|-------------|-------|
| Total Testost. | No patients | Testost. gel | Placebo gel | p | Testost. gel | Placebo gel | p |
| ≤ 4 ng/ml 16 nmol/l | 126 | 5.23 | 3.96 | NS | 36.6% | 30% | NS |
| ≤ 3.45 ng/ml 12 nmol/l | 98 | 5.78 | 4.09 | NS | 38.3% | 28.1% | NS |
| ≤ 3 ng/ml 10.4nm/l | 73 | 6.18 | 2.33 | 0.027 | 33.1% | 13.4% | 0.038 |
| ≤ 2.3 ng/ml 8 nmol/l | 40 | 5.65 | 1.13 | 0.035 | 32.2% | 9.4% | 0.065 |

Rates (%) of the ED patients « non responders » after 4 weeks of tadalafil 10 mg daily (run-in phase) who became subsequently « responders », and of those who normalized their EFD score (≥ 26) during the 3 months of the study

(Buvat et al 2009)



Taux de « sauvetage » des échecs des IPDE5 pris à la demande après 4 mois de prise monoquotidienne de tadalafil 10 mg

(Buvat et al 2009)

□ **REPONDEURS: 56%**

□ **« NORMALISÉS »: 40%**

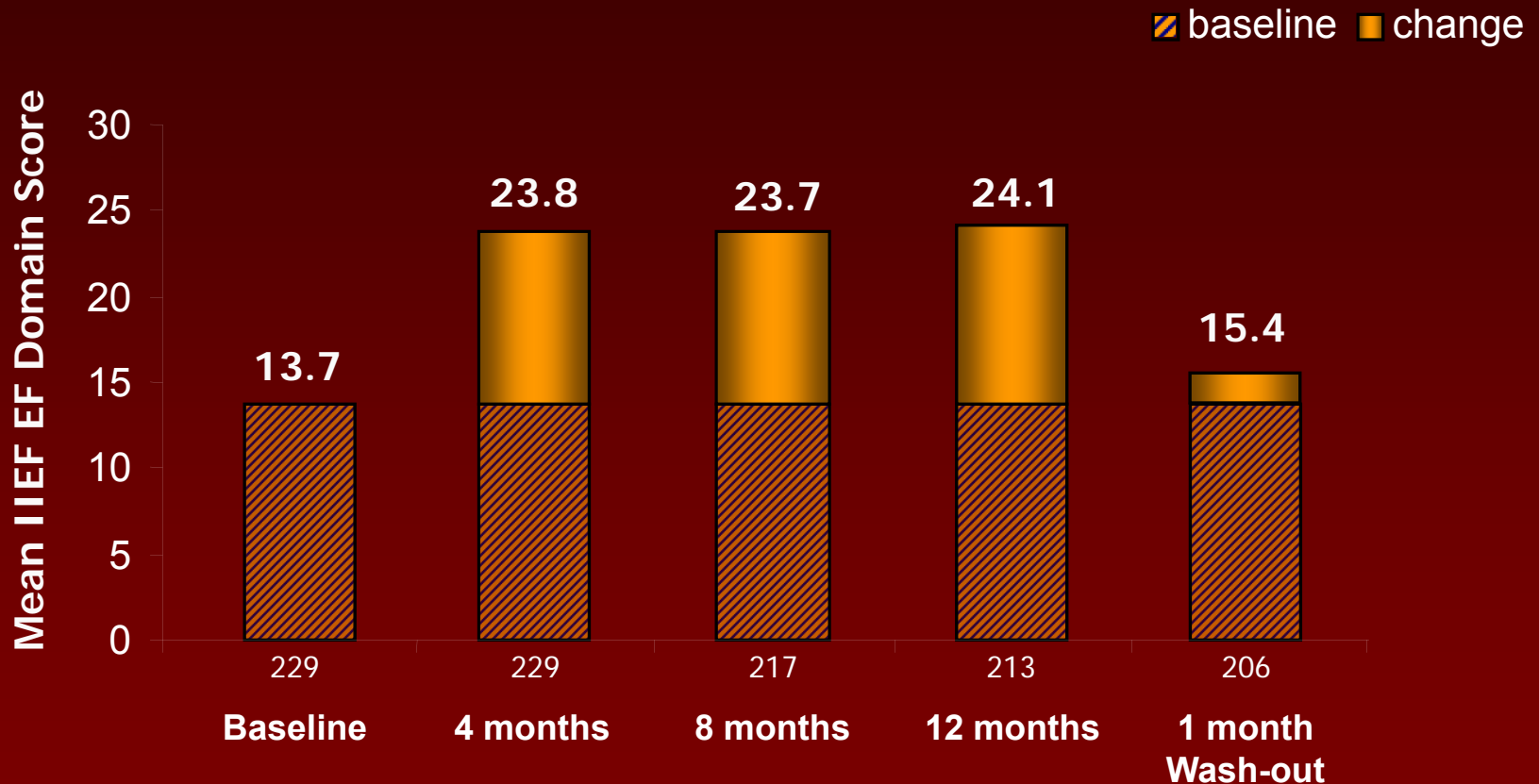
□ **Contrairement aux attentes, le « sauvetage » s'est fait progressivement, sur au moins 3 mois. Réhabilitation progressive de la fonction endothéliale???**

CONCLUSIONS

- ❑ **Our study confirms the testosterone-dependence of PDE5-Is in men too**
- ❑ **T therapy with T gel significantly improved the response to 10 mg tadalafil once-a-day in the ED patients non responders to PDE5-Is with a baseline testosterone level:**
 - **< 3 ng/ml (10.4 nmol/l) as concerns total testosterone**
 - **< 52 pg/ml (180 pmol/l) as concerns calculated free T**
- ❑ **Above these levels, tadalafil 10 mg OAD alone seems able to salvage a significant part of the patients non-responders to PDE5-I therapy on demand but 4 weeks is not long enough to detect all the patients who may benefit from this regimen**

PERSISTANCE DES EFFETS AVEC LE TEMPS

(Score moyen du Domaine Fonction Erectile IIEF, *Hellstrom et al 2006*)



- L'efficacité obtenue à 4 mois avec 5 ou 10 mg/j Tadalafil s'est maintenue inchangée pendant 12 mois sous 5 mg quotidiens
- Mais un mois après l'arrêt du traitement ne persistait plus qu'un bénéfice marginal

IPDE5 et NAION

(Non arteritic anterior ischemic neuropathy)

- ❖ NAION responsable d'épisodes transitoires ou définitifs d'amblyopie ou de cécité
- ❖ Mêmes facteurs de risque que DE
- ❖ Association à prise IPDE5 rapportée dans quelques cas, avec 3 produits (*Pomeranz et al 2004, 2005*)
- ❖ Aucune preuve objective de relation de cause à effet (*Hatzichristou 2005*)
- ❖ Recommandations FDA:
 - S'enquérir d'antécédents d'amblyopie ou cécité transitoires avant prescription (⇒ avis ophtalmologiste)
 - Recommander arrêt du traitement et avis ophtalmo pour tout trouble acuité visuelle sous traitement

QUE FAIRE EN CAS D'ECHEC OU DE REFUS DES IPDE5?

- ❑ Réviser, corriger, personnaliser modalités d'utilisation
- ❑ Rechercher et traiter éventuel hypogonadisme associé:
 - si testost. < 3 ng/ml ou 10.4 nmol/l, associer 3 mois traitement par testost. avec reprise IPDE5 après 1 mois
- ❑ Changer d'IPDE5:
 - améliore rarement efficacité,
 - mais parfois tolérance
 - et surtout **acceptation** (Tadalafil)
- ❑ Administrer quotidiennement l'IPDE5 ?(hors AMM sauf Tad):
 - Récupère > 50% échecs de prise à demande à dose max.
 - Sans altérer tolérance
 - Bénéfice psychologique et de qualité de vie important
 - Perspectives d'effets bénéfiques sur fonction endothéliale?
 - Perspectives de guérison de certains cas modérés?

Phase III

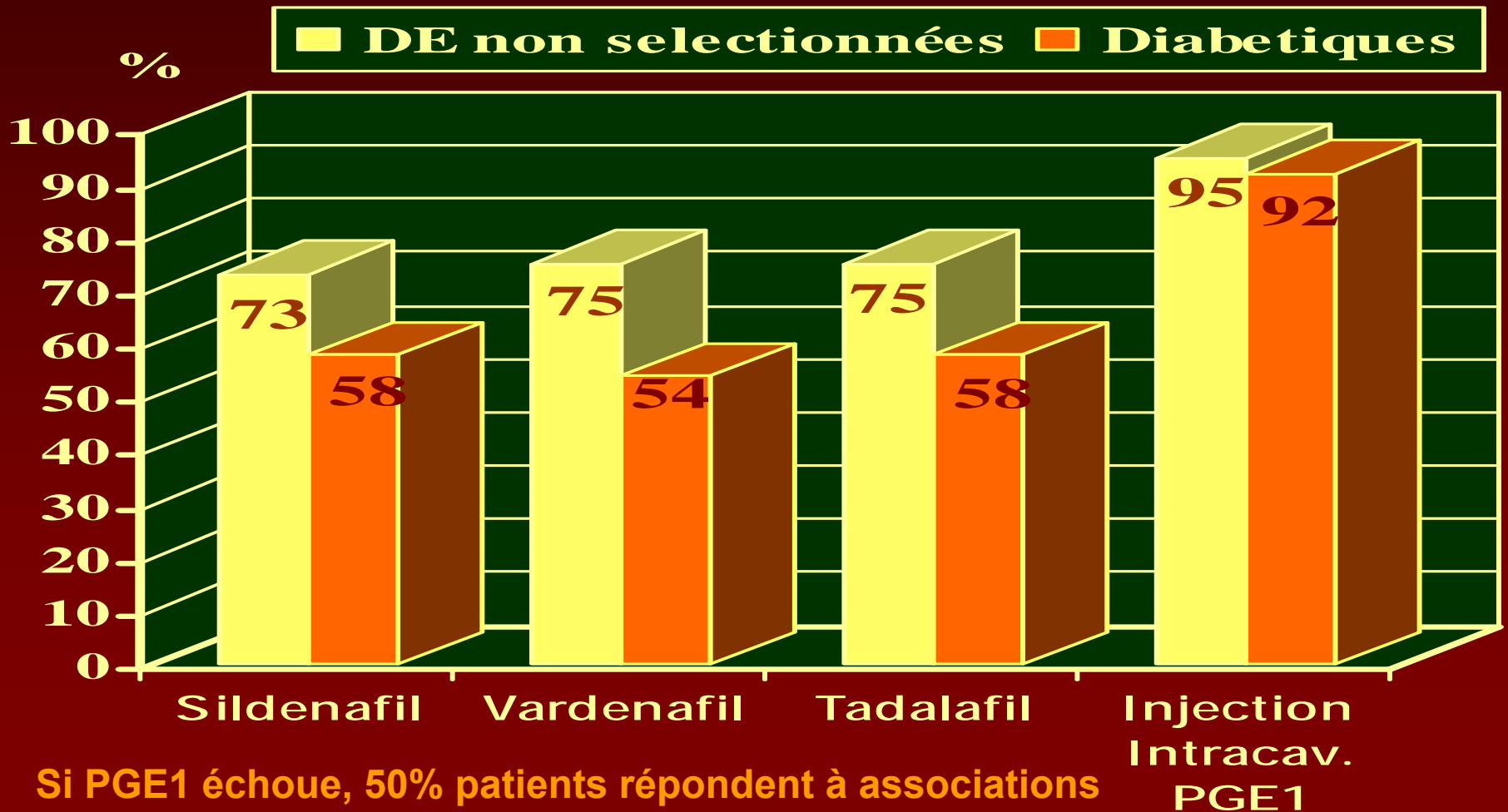
Traitements locaux

essentiellement

**Auto-injections intracaverneuses,
mais penser aussi au Vacuum**

Pourcentage des hommes avec DE capables d'un rapport sexuel satisfaisant après prise d'un inhibiteur de la PDE5 ou injection intracaverneuse

(Costabile 2003)



CONCLUSIONS

- ❑ Plus de 80% des diabétiques hommes souffrant de TE peuvent bénéficier d'un traitement efficace
- ❑ Encore faudrait-il que les TE soient diagnostiqués, ce qui nécessiterait une attitude plus proactive du médecin
- ❑ La mise en évidence récente de l'importance des TE comme marqueurs et prédicteurs de la maladie vasculaire et spécialement coronarienne devrait y contribuer
- ❑ Serait d'autant plus important que TE engendrent sérieuse altération qualité de vie diabétique et de sa partenaire, laquelle peut être améliorée par traitement pharmacol.