

Traitement pharmacologique des Dysfonctions Sexuelles Féminines (troubles du désir et de l'excitation) Où en sommes nous?

Jacques Buvat, Lille

**Amsterdam, session SFMS
Actualités en Médecine Sexuelle**

6 Décembre 2012

Présenté en 20 à 22 mn en glissant sur
-trts horm autres que T
-Femprox
-effets adm sequentielle avec schemas
et en sautant le protocole

finir et ajouter dia sur activité physique

Traitement par administration continue de testostérone (T) pour trouble du désir sexuel hypoactif (TDSH) *Brotto et al 2010*

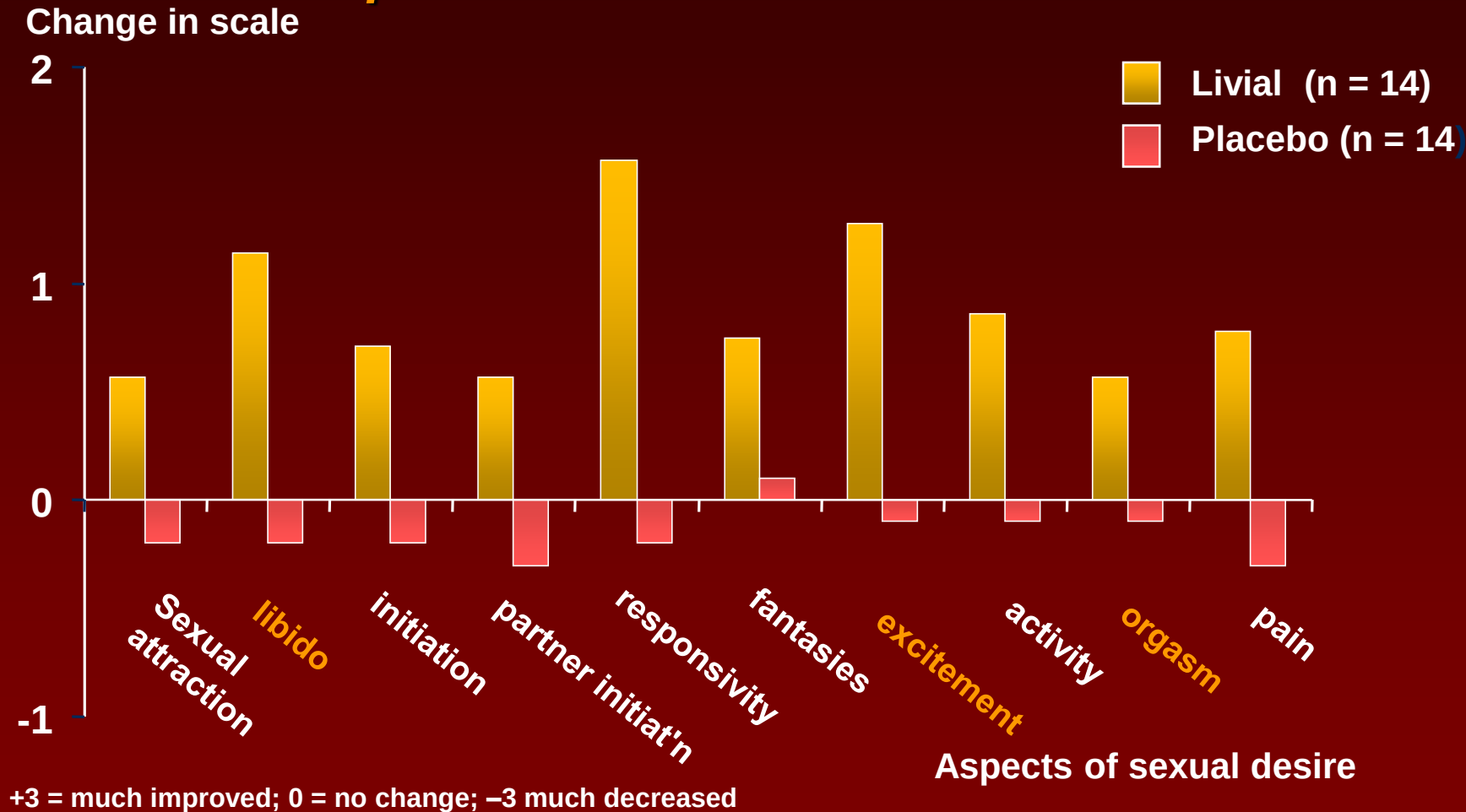
- Le dosage de la T est actuellement inutile
- Tenir compte des facteurs psychosociaux et relationnels
- Efficace chez les femmes ménopausées naturellement ou chirurgicalement et supplémentées en estrogènes
- Efficace en l'absence d'estrogènes sauf dans une étude de femmes avec ATCD de cancer du sein
- Risques à long terme pour les seins, l'endomètre, et le système cardiovasculaire encore inconnus
 - Nécessite d'en informer la patiente
 - Premières données rassurantes jusque 3-4ans
- Non évaluée chez femmes avec TDSH sévère

Retrait du marché d'Intrinsa[®], seule formulation approuvée chez la femme

- Arrêt définitif de fabrication du fait de ventes insuffisantes
- Également consécutif au refus d'extension de l'AMM aux femmes avec ménopause naturelle
- Dans l'attente de l'éventuelle approbation d'une autre préparation
 - Libigel ??? ↑ NS à 6 mois nombre d'évènements sexuels satisf.
 - Gel nasal T (Tefina, Trimel), administration aigue, ou 2 fois/j
 - T sublinguale (Lybrido et Lybridoss, Emotional Brain)?
- Tibolone
- Traitements pharmacologiques non hormonaux

Tibolone: effets sur le désir et les autres aspects de la fonction sexuelle chez 28 femmes ménopausées

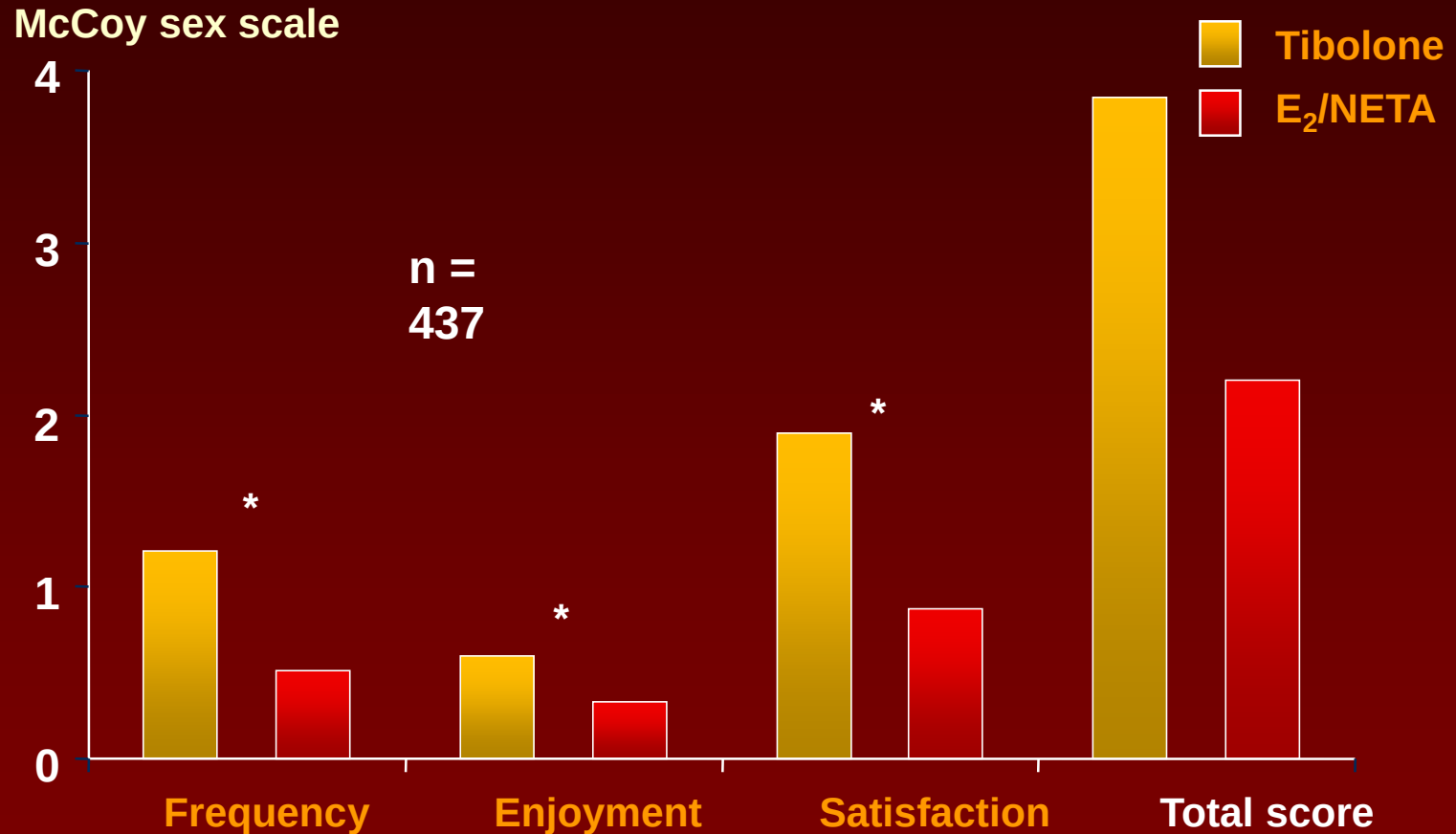
Double insu contre placebo



Livial significantly different for all values at $p < 0.01$ at 12 months

Palacios et al., Maturitas 1995

Tibolone: effets sur la fonction sexuelle par comparaison à l'association E2/NETA (double insu)



*E₂/NETA, 17 β -estradiol (2 mg/day)/norethisterone acetate (1 mg/day)
p < 0.05 between groups

Nathorst-Böös and Hammar, *Maturitas* 1997

Traitements hormonaux du TDSH et TES autres que la testostérone

- ❑ **Tibolone (SERM)** ↑ desire, fantasies, arousability, lubrication, intercourse frequency more than placebo and estrogens in RCTs of post-menopausal women (*Nijland et al 2008, Wierman et al 2010*)
- ❑ **Ospémifène**: SERM, RPCT, only vag. impact (*Simon 2012*)
- ❑ **Vaginal application of DHEA** (RPCT) improves vaginal atrophy, desire, arousal, and pain in post-menopausal women (*Labrie et al 2009*)
- ❑ **Oral administration of DHEA** in women > 40 years old:
 - No effect in 4 RPCTs of 12 weeks duration (*Buvat 2003*)
 - Significant improvement after 6 months in a 12 months RPCT of 50 mg/d, only in women > 70 years old (*Baulieu et al 2000*)

Traitements pharmacol. non hormonaux proposés comme stimulants du désir

❑ **Bupropion** (Zyban LP[®]), 150-300 mg/,

➤ Antidépresseur inhibiteur recapture DA

- Pas ou peu effet sexuel indésirable
- Substitution ou association améliore EI sexuels (nbx DICP)
- Améliore modérément 39-65% TDSH sans dépression (2 DICP: *Segraves 2004, Safarinejad 2010*)

❑ **Gepirone ER** (Ariza[®], Variza[®]) (DIC° Fabre 2012)

- Anxiolytique et antidépresseur agoniste récepteurs 5-HT_{1A}
- Améliore TDSH ‡ sous anti-D mieux que placebo (63vs40%)
- Améliore TDSH ‡ non déprimées (62 vs 25% sous placebo)

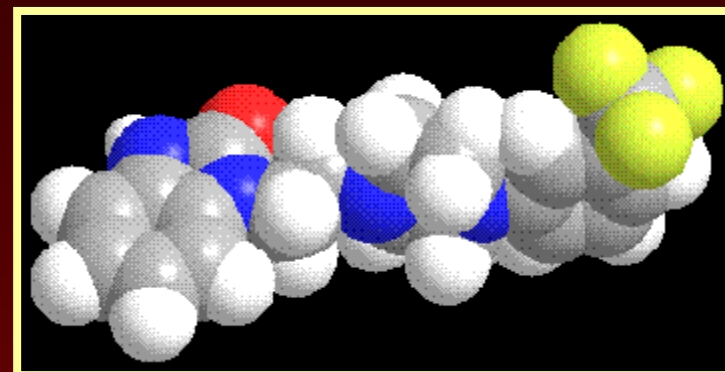
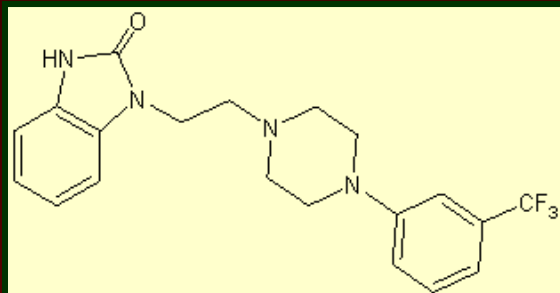
❑ **Bremelanotide (PT 141)**: Antagoniste Récept. Mélatonine:

- Développement en suspens du fait effet hypertenseur

❑ **Flibanserine**

LA FLIBANSERINE

(Smith et al 2009)



- ❖ Agoniste R-5HT 1A et antagoniste R-5HT 2A
- ❖ Activité antidépressive faible ou nulle
- ❖ Pic plasmatique 45-60 mn
- ❖ Demi-vie 10-12h à partir de l'état d'équilibre (3j)

Effets de la Flibansérine chez les femmes avec TDSH

- ❑ L'amélioration, en termes d'augmentation du nombre moyen d'épisodes sexuels satisfaisants, est de l'ordre de celle qui a été observée chez les femmes ménopausées avec les patchs de testostérone:
 - Moyenne de population+ 1,5 à 2 par 4 semaines / état basal
 - + 0.7 à 1 par 4 sem / placebo
- ❑ La Flibansérine améliore probablement les autres paramètres de la fonction sexuelle selon ↑ FSFI total
- ❑ Elle diminue significativement la souffrance psychologique liée au problème sexuel
- ❑ Il existe probablement des populations de sensibilité différente à cette molécule

Résultats du sildenafil chez les femmes avec DS

(Brown et al 2009, Chivers & Rosen 2010, Alexander et al 2011)

- **≥ 17 essais publiés, la plupart en DI contre placebo**
- **Bénéfice significatif dans les DS des femmes sous antidépresseurs,**
 - **en constitue le traitement de référence**
- **Amélioration significative de la réponse génitale congestive**
- **Amélioration seulement inconstante de l'excitation Ψ**
- **Le plus souvent, pas d' $\uparrow$ de la satisfaction sexuelle, ni de la capacité à entreprendre un rapport sexuel**
- **Efficacité improbable des seuls IPDE5 dans les formes seulement subjective et combinée du Trouble de l'Excitation Sexuelle. Peuvent potentialiser les interventions Ψ**

Crème d'alprostadil pour application locale (Femprox®)

Key Overall Efficacy Results (Intent-To-Treat Population)

Scores of the Female Sexual Function Index

- The overall analysis of the primary endpoint showed **statistically significant superiority of the 900 mcg dose over placebo** (54% vs. 33 %, p=0.0002)
- The mean changes in the total FSFI score, relative to baseline were 5.4 for placebo and 8.6 for the 900 mcg alprostadil treatment group (p = 0.0017)
- The 900 mcg alprostadil treatment demonstrated **statistically significant superiority over placebo for all FSFI domains** (see Table)

	Placebo	500 mcg	700 mcg	900 mcg
Number of patients	97	91	91	95
Desire factor	0.70 (1.36)	0.87 (1.22)	1.11 (1.36)	1.20 (1.25)
p-Value		0.189	0.076	0.002
Arousal factor	0.720 (1.26)	1.21 (1.20)	1.31 (1.24)	1.48 (1.32)
p-Value		0.017	0.009	<0.001
Lubrication factor	1.19 (1.60)	1.50 (1.44)	1.52 (1.30)	1.64 (1.48)
p-Value		0.263	0.25	0.0001
Orgasm factor	0.73 (1.41)	1.25 (1.33)	1.27 (1.22)	1.56 (1.44)
p-Value		0.020	0.033	0.0001
Satisfaction factor	0.72 (1.53)	1.25 (1.24)	1.37 (1.19)	1.31 (1.23)
p-Value		0.008	0.001	0.0005
Pain factor	1.24 (1.77)	1.64 (1.48)	1.67 (1.65)	1.62 (1.76)
p-Value		0.335	0.149	0.045

Mild to moderate AEs with 900 µg dose in 20% of women ≤ 45 and 42% > 45 yr

Que manque-t-il pour que les IPDE-5 soient plus efficaces dans les DSF? (*van der Made 2009*)

- Ils ↑ **excitation et plaisir sexuels chez femmes normales** (*Laan 2002, Caruso 2003*), mais pas chez majorité femmes dysfonctionnelles
- **L'activation de mécanismes centraux conditionnant la motivation**, nécessaire pour que signaux soient interprétés comme sexuels et activent la voie NO-GMPc, **pourrait être défaillante chez les femmes avec DS**
- Capacité réduite à interpréter les signaux comme sexuels est associée à trouble désir et/ou excitation (*Prause 2008*)
- **Association de substances à impact central**, augmentant la sensibilité aux signaux sexuels, **pourrait potentialiser l'efficacité des IPDE5**

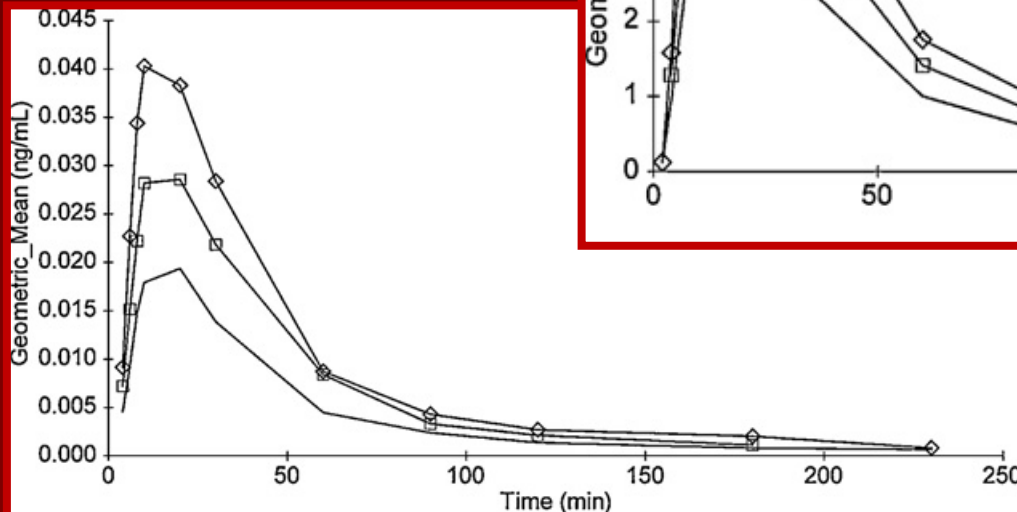
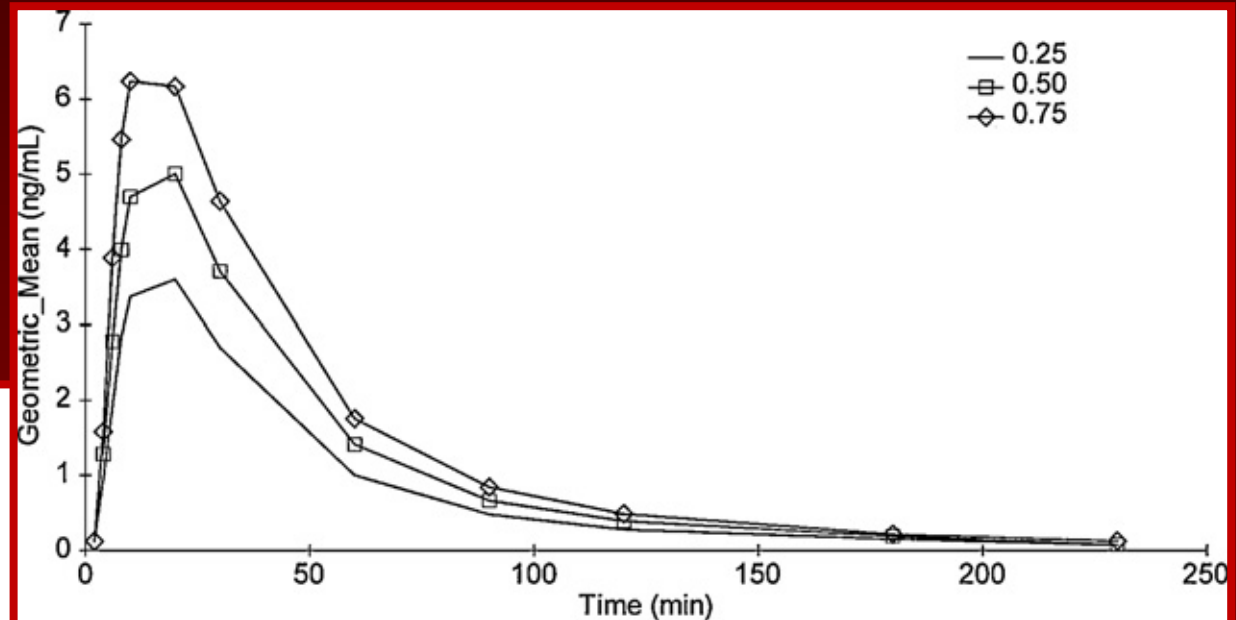
La testostérone semble exercer un tel impact central (↑sensibilité aux signaux sexuels)

comme le montrent les expériences d'administration aigue

Pharmacocinétique de la T sublinguale (*van Rooj 2012*)

Testostérone totale:

- ⇒ pic à 15 mn
- ⇒ 3.8 à 6.7 ng/ml
- ⇒ retour en 150 mn



Testostérone libre:

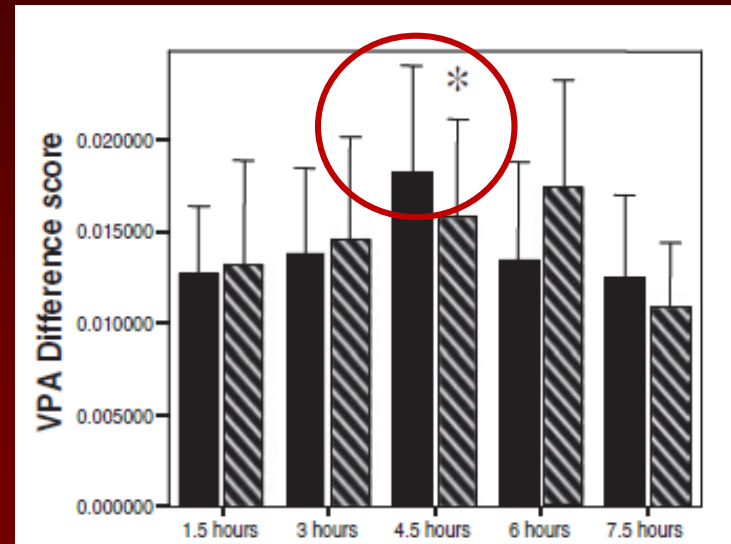
- ⇒ Augmente de suite
- ⇒ pic: 21 à 43 pg/ml

Impact d'une administration aigue de testostérone sur la réponse à la stimulation sexuelle audiovisuelle chez des femmes normo-fonctionnelles

- ❖ ↑ excitation génitale et subjective 4 h 30 après administration sublinguale de T (*Tuiten et al 2000, 2002, Heard-Davidson et al 2007*)
- ❖ ↓ seuil qui permet de traiter les stimuli sexuels, et d'augmenter l'attention aux signaux sexuels?
- ❖ Rôle d'un réseau nerveux central sensible aux stéroïdes, qui amplifierait les signaux susceptibles de faciliter le comportement sexuel? (*van der Made 2009*)

Heard-Davidson
et al 2007

Medication
— testosterone
— placebo



Augmentation significative de l'amplitude des pulsations vaginales 4.5 heures après T par rapport au placebo

Motivation et signaux érotiques: le modèle du double contrôle

(Bancroft et al 2009, Bloemers et al 2012)

- ❑ De multiples mécanismes biologiques et **psychologiques**, conditionnés par expériences affectives et sexuelles antérieures, **interagissent pour déterminer la motivation** à s'impliquer dans une expérience sexuelle
- ❑ **Même subliminaux, des signaux érotiques peuvent affecter** circuits limbiques de la récompense impliqués dans **la motivation** préparatoire au sexe *(Childress 2008)*
- ❑ **C'est l'équilibre délicat entre l'activation des mécanismes centraux gouvernant**
 - **l'excitation sexuelle**
 - **et l'inhibition sexuelle****qui contrôle les activités sexuelles humaines**

Le Masked Emotional Stroop Task

Méthode d'évaluation des émotions préconscientes via leur impact sur le traitement de l'information

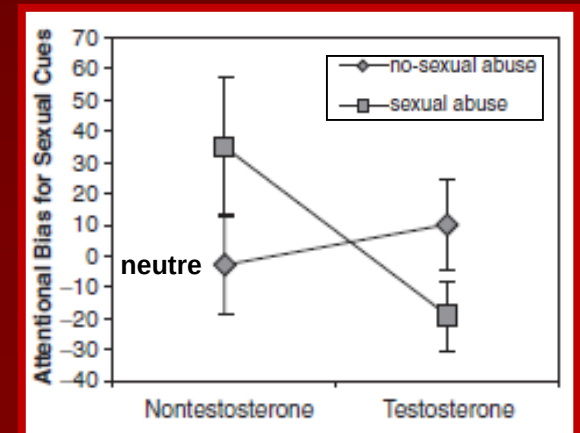
(Williams et al 1996, van der Made et al 2009)

- ❑ Des mots neutres, ou susceptibles d'impact émotionnel, projetés pdt 26 ms, et suivis de la projection d'un masque de même couleur (**signaux érotiques subliminaux**)
- ❑ Le sujet doit nommer le + vite possible la couleur masque
- ❑ Un allongement de la latence de nomination de la couleur du masque projeté après un mot « érotique », par rapport à celle suivant un mot neutre, indique une affectation de l'attention préconsciente au traitement de ce signal sexuel (biais émotionnel préconscient)
- ❑ **L'impact de ces signaux subl. sur réponse du sujet (retardée) fournit une estimation de la sensibilité du cerveau au traitement des signaux sexuels**

Le Masked Emotional Stroop Task: un moyen de catégoriser les femmes avec TDSH?

(Williams et al 1996, van der Made 2009 a)

- ❑ Chez 13 femmes avec TDSH divisées en 2 groupes selon que abus sexuel de l'enfance (ASE, n=5) ou non (n=8):
 - Stroop test comparant mots « sexuels » et neutres, + prise de T/pl:
 - **Sous placebo:**
 - Biais attentionnel préconscient important **en cas d'ASE** : forte attention
 - Pas de biais attentionnel **en l'absence d'ASE** = faible attention
 - **Après prise sublinguale de testostérone:**
 - ↓ biais attentionnel dans groupe ASE
 - ↑ biais attentionnel dans le groupe sans ASE
 - **Interprétation du profil du groupe ASE:**
 - **Attention plus importante** portée aux mots sexuels = menace = **réaction d'alerte**
 - ↓ **attention après T**, qui augmente la sensibilité aux signaux sexuels = **réaction d'évitement**

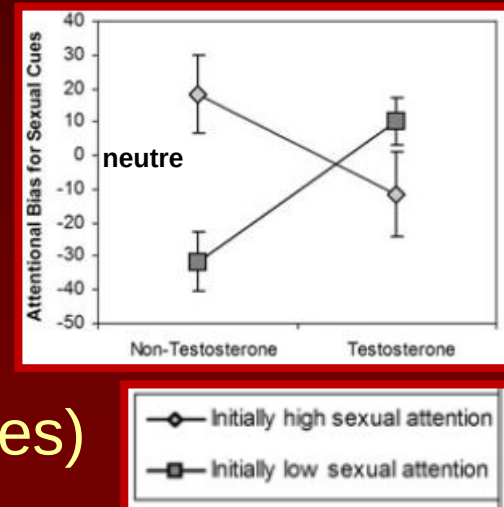


Confirmation de l'existence de 2 sous-populations de femmes avec TDSH selon l'Emotional Stroop Test *(van der Made 2009b)*

❑ 28 femmes avec TDSH; répartition en 2 groupes selon le profil du Stroop test sous placebo et T (cross-over)

- Attention initialement élevée (11 dont 7 ASE)
- Attention initialement faible (17 dont 3 ASE)
- Même profil de réponse que ds étude 1

❑ Pas d'impact de T seule sur excitation sex. (amplitude des pulsations vaginales -APV, & expérience subjective lors vidéos érotiques)

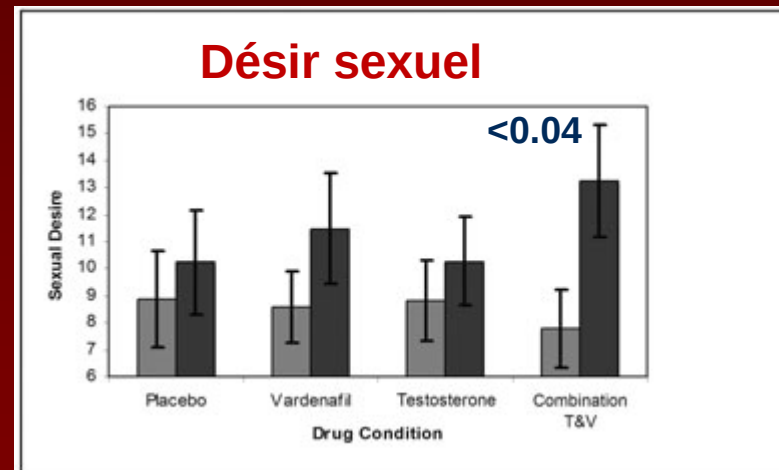
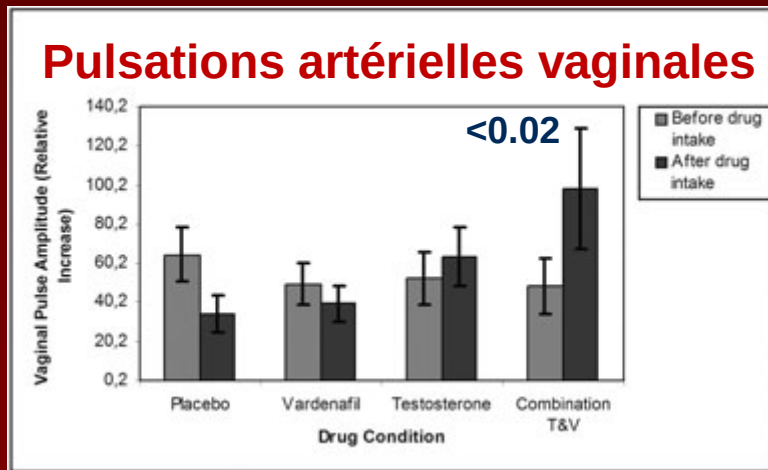


❑ Prise de Vardenafil 2h après prise T (versus pl):

- Groupe attention initialement élevé: pas effet sur excitation
- **Groupe attention initialement faible: ↑ significative excitation génitale** (APV, sensations génitales) non observée sous vardenafil seul + **↑ désir**

Effets d'une administration séquentielle T puis Vardenafil sur l'excitation génitale et le désir chez 28 femmes avec TDSH (*van der Made et al 2009*)

- ❖ Non significatifs (NS) dans l'ensemble du groupe
- ❖ NS chez les 11 femmes avec attention initialement élevée vis-à-vis des signaux sexuels (qui ↓ sous T)
- ❖ Signif. chez les 17 femmes avec attention init. faible



Egalement significatif pour la perception de sensations vaginales de type érotique

Interprétation des études de van der Made et coll, et conclusions pratiques

- ❑ **Le Masked Emotional Stroop test** réalisé avant et après administration sublinguale de 50 mg de T **pourrait différencier 2 sous-populations** de femmes avec TDSH:
 - **Des femmes avec attention initialement faible aux signaux sex.**, qui pourraient souffrir d' **hyporéactivité constitutionnelle** à ces signaux, **améliorable par** l'effet de stimulation centrale de la T, et surtout par **la combinaison T-IPDE5**, susceptible d'augmenter les manifestations d'excitation génitale, par cet intermédiaire, de renforcer encore le désir induit par la stimulation
 - **Des femmes avec attention initialement élevée aux stimuli sexuels** qui pourraient souffrir d'une **inhibition sexuelle**, peut-être due à des traumatismes sexuels (ou affectifs?) et ne seraient améliorées ni par la T, ni par IPDE5, ni par leur association

Quel traitement pharmacologique pour les femmes avec TDSH et activation dysfonctionnelle de mécanismes sexuels inhibiteurs? *(Bloemers 2012)*

- ❑ Le contrôle inhibiteur du comportement sexuel humain s'exerce principalement via le **système sérotoninergique (ST)** du **cortex préfrontal** *(Stoleru 2003)*
- ❑ Les **agonistes des récepteurs 5-HT1A** de la sérotonine exercent un **effet inhibiteur sur la transmission ST** et donc **possiblement sur l'inhibition sexuelle**
- ❑ Administrer cet agoniste au moment où une prise de T exerce son effet motivationnel (+3-6h) **pourrait prévenir la réponse inhibitrice induite par les signaux érotiques**
- ❑ A conduit à tester l'association T-**Buspirone**

Essai de confirmation de l'intérêt d'un traitement pharmacologique personnalisé du TDSH (T+IPDE5 / T+buspirone) *(Poels 2012, van Rooj 2012)*

- ❑ Essai randomisé, en double insu contre placebo, avec cross-over,
- ❑ Comparant:
 - T sublinguale, 0.5 mg 4h avant phase sexuelle, + sildenafil 50 mg 2h30 plus tard
 - T sublinguale 0.5 mg 4h avt+ 10 mg buspirone 2h30 plus tard
 - Placebo sublingual 4h avant + placebo 2h30 plus tard
- ❑ Chez 56 femmes avec TDSH $\pm$ trouble de l'excitation
Age moyen 39.8, 13 femmes ménopausées
- ❑ Evaluation de chaque association pendant 4 semaines:
 - 7j laboratoire psychophysiologique ambulatoire à domicile
 - 21j d'évaluation dans la vie réelle (chambre à coucher)

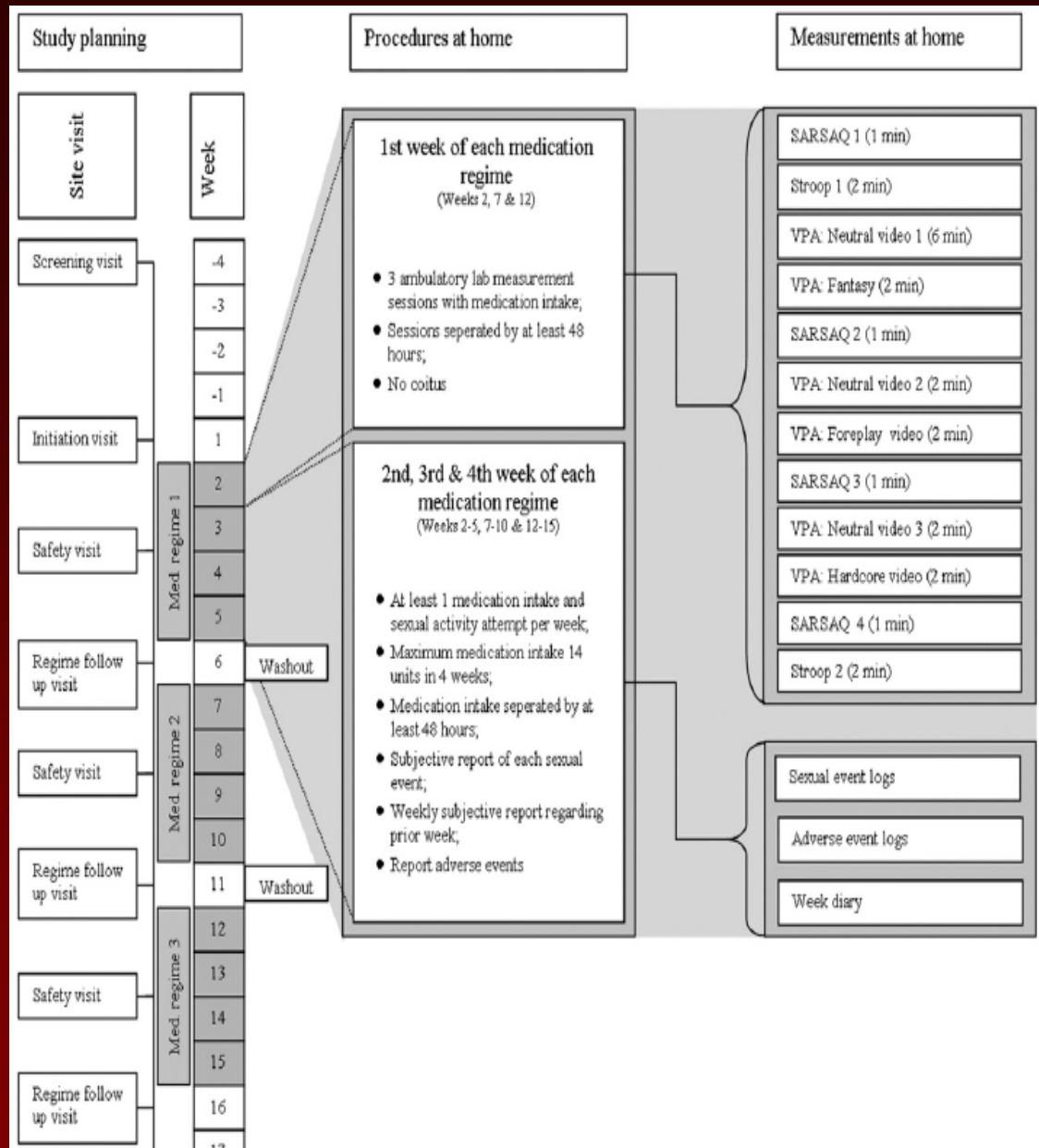
Essai clinique T+IPDE5 vs T + buspirone vs placebo chez 56 femmes avec TDSH

Laboratoire psychophysiologique ambulatoire

- **SARSAQ**: évalue désir et excitation subjective
- **Emotional Stroop Task**: évalue sensibilité aux signaux sexuels
- **VPA**: amplitude des pulsations vaginales: photoplethysmographie + fantasmes ou vidéos érotiques

Expérience de la chambre à coucher

- **Journal des événements sexuels**: 10 Q: type, durée, plaisir, intensité
- **Journal hebdomadaire**: Ech.Likert Désir, Excitation, Amélioration, Imputabilité au traitement?
- **Evaluation subject. amélioration** après chaque trt et imputabilité trt
- **Evaluation subjective bénéfice**: signification clinique? Achèterait-elle le médicament?



Evaluation de 20 paramètres différents

Nombre de paramètres / 18 au niveau desquels a été trouvée une différence statistiquement significative entre traitement et placebo, ou entre les deux traitements

	Testostérone	+ sildénafil	Testostérone	+ buspirone
Attention aux signaux sexuels	Supérieur au placebo	Supérieur à T + buspirone	Supérieur au placebo	Supérieur à T + sildénafil
Faible (hypoactivité)	12	5	0	0
Elevée (Inhibition)	0 mais 2 fois < placebo	0	15	10

Signification statistique des différences (p) entre traitements au niveau des principaux paramètres d'efficacité

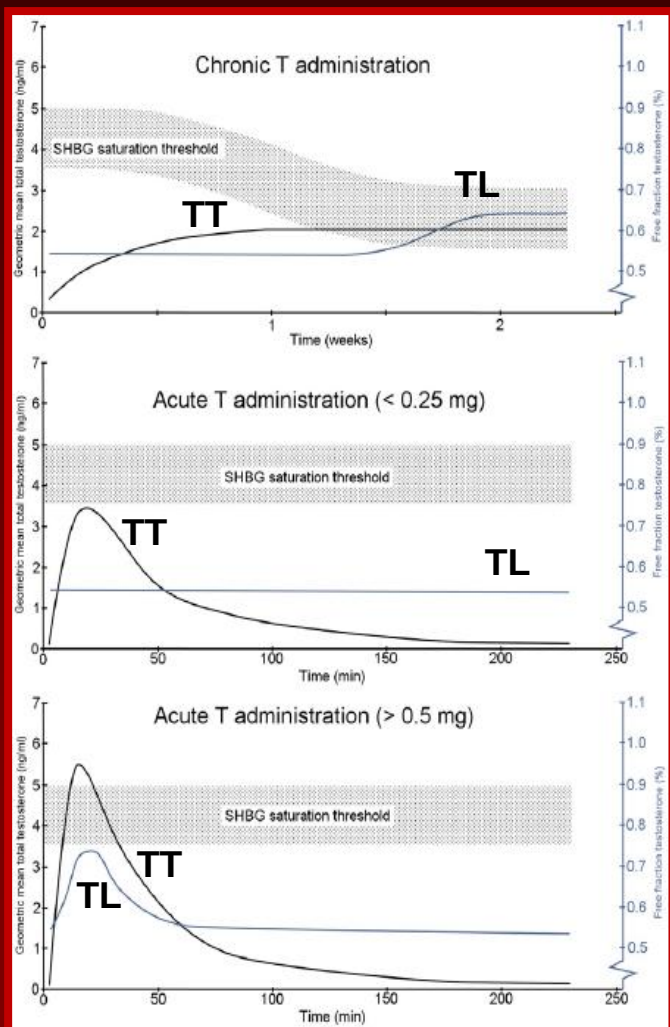
	Attention faible aux signaux sexuels (inhibition faible)			Attention élevée aux signaux sexuels (inhibition élevée)		
	sildenafil + T vs placebo	sildenafil + T vs buspirone	buspirone +T vs placebo	buspirone + T vs placebo	buspirone + T vs sildenafil	Sildenafil + T vs placebo
Satisfact. événements sexuels	0.019	0.007	NS	0.005	0.007	NS
Améliorat. désir/ excitation	0.017	0.032	NS	0.005	0.001	NS
Utiliserait produit si disponible	0.009	0.016	NS	<0.001	0.005	NS

Conclusion

- ❑ Les résultats du groupe Emotional Brain tendent à confirmer leurs hypothèses physiopathologiques et ouvrent la voie à de nouvelles approches du traitement des femmes avec TDSH
- ❑ En matière d'utilisation de la testostérone, on s'oriente vers **2 paradigmes thérapeutiques**:
 - **L'administration chronique**, avec effet plus tardif et exposition plus importante d'où probablement plus d'effets secondaires
 - **L'administration aigue, à la demande**, avec réduction de l'exposition mais peut-être nécessité d'une association à d'autres substances pharmacologiques pour en obtenir les effets maximum

Deux paradigmes d'utilisation de la testostérone

(Bloemers et al 2012)



■ Administration chronique:

- ↑ progressive TT sérique
- ↓ SHBG et son seuil saturation
- Après x jours/sem. ↑ T libre ⇒ effets comportementaux
- Risque plus élevé effets indésirables

■ Administration aiguë:

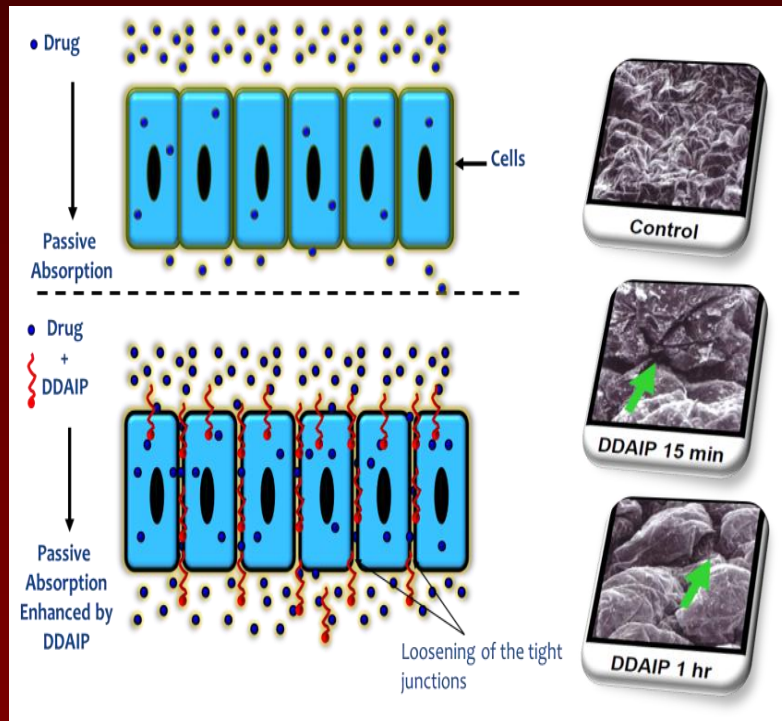
- ↑ rapide TT
- Si dose trop faible pour saturer SHBG, pas d'↑ T libre
- Si dose suffisante ↑ T libre
- Risque faible effets indésirables

Convenient Delivery of Alprostadil Cream for FSAD

Alprostadil + DDAIP = Femprox™

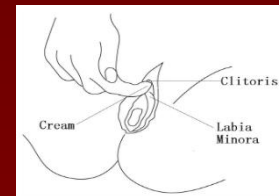
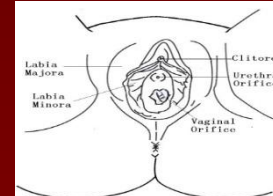
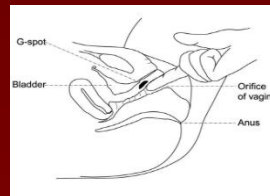
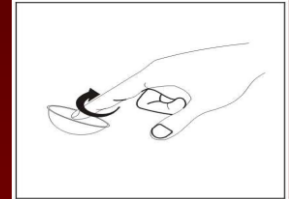
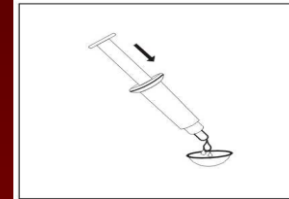
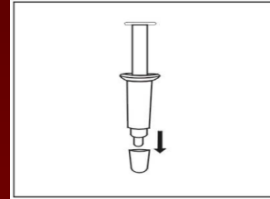
(Moncada et al, poster at ESSM congress, Milano 12 2011)

DDAIP is a novel proprietary skin permeation enhancer
It acts by loosening the tight junctions of the skin



Dosing Instructions

Single Dose Dispenser



To be applied topically to clitoris and
distal anterior vaginal wall (G-Spot)

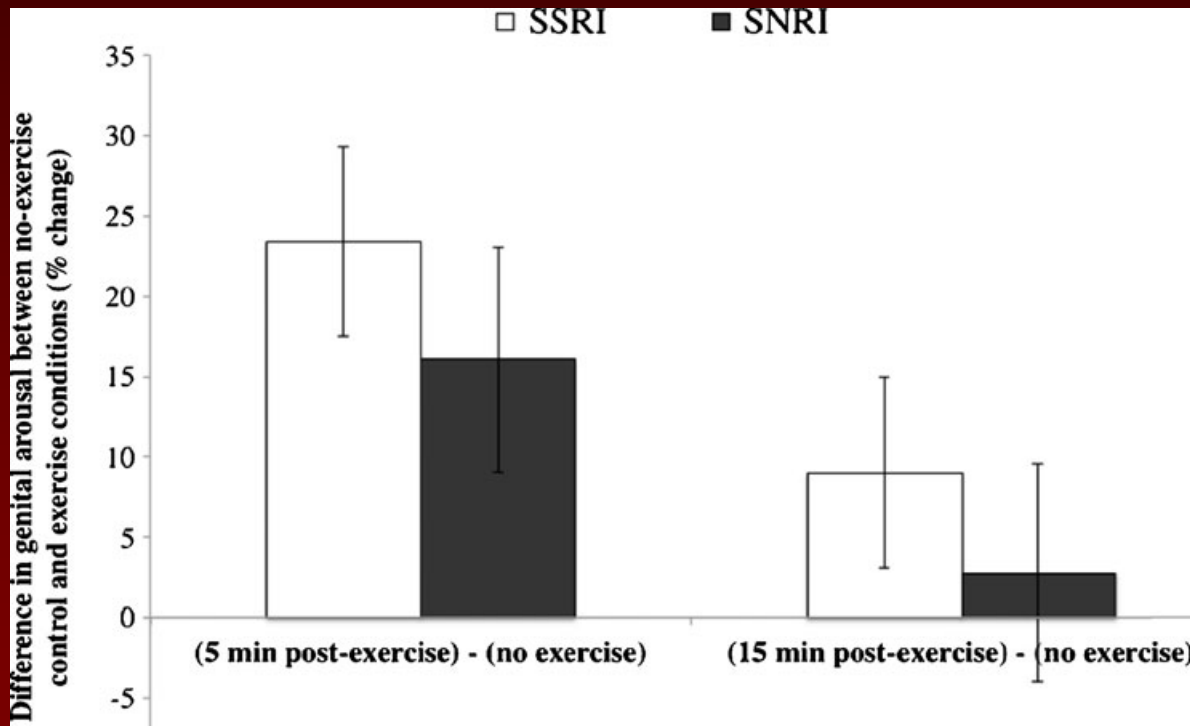
Recherches cliniques en cours (laboratoire « Emotional Brain ») (ISSWSH 2012)

- ❑ Evaluation chez les femmes avec TDSH de tous les marqueurs de sensibilité et d'imprégnation androgénique (y compris prénatale)
- ❑ Evaluation chez ces femmes de tous les marqueurs connus des systèmes sérotoninergiques
- ❑ Essais cliniques d'associations pharmacologiques chez des femmes avec TDSH et trouble de l'excitation en fonction du Masked Emotional Stroop test:
 - T sublinguale + vardenafil: « Lybrido » (groupe avec attention initiale faible)
 - T sublinguale + IRS: « Lybridos » (groupe avec attention initiale élevée)

Conclusions d'ensemble (Brotto et al 2010, Buvat 2012)

- **Désir et excitation** sont probablement 2 facettes du même phénomène sexuel
- Toujours évaluer la qualité de la **stimulation sexuelle**
- Toujours prendre en compte les **facteurs psychosociaux et relationnels**
- On ne s'attendait pas à ce que des traitements hormonaux ou pharmacologiques autres puissent résoudre à eux seuls des **dysfonctions sexuelles** si complexes et multifactorielles que les DSF
- La **testostérone**, la **tibolone** et probablement la **crème d'alprostadil** sont utiles pour potentialiser les effets de l'éducation et de nos traitements psycho-comportementaux éclectiques

(Acute) exercise improves physical sexual arousal in women taking anti-depressants (Lorenz & Meston 2012)



Pharmacokinetics of 0.25, 0.50 & 0.75 mg of sublingual testosterone (van Rooij et al 2012)

Total testosterone:

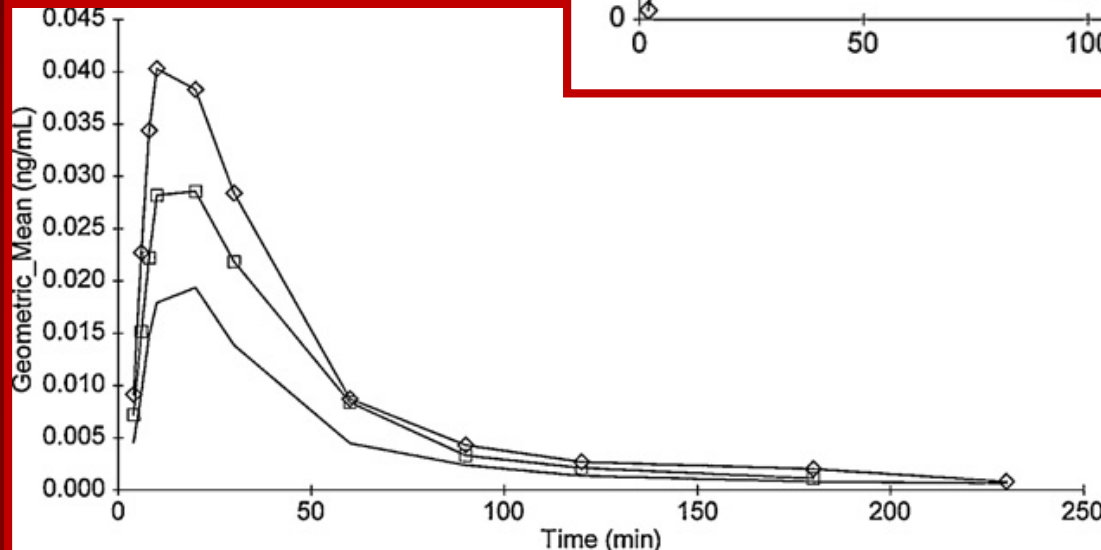
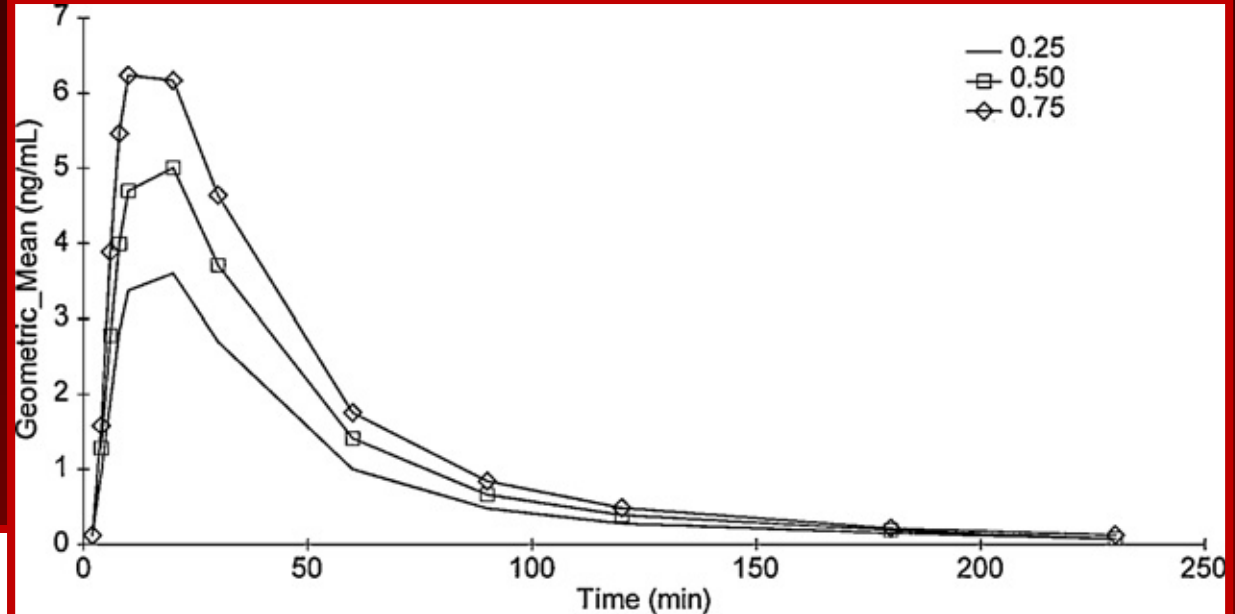
⇒ Peak at 15 min

⇒ Peak levels:

3.8 to 6.73 ng/ml

⇒ Baseline levels:

reached by 150 min



Free testosterone:

⇒ Peak levels:

21 to 43 pg/ml

Traitement par la T chez la femme ménopausée: autres voies d'administration

❑ Administration chronique:

- Implants ou injections IM: + estradiol, pas d'essai avec groupe témoin
- Gel:
 - El Hage 2007: 10 mg/j vs placebo. ↑ fantasmes, réceptivité, initiatives et fréquence sexuelles
 - Libigel®: augmentation non significative à 6 mois nombre d'évènements sexuels satisfaisants

❑ Administration à la demande:

- Gel transdermique: Chudakov 2007: 50 mg 4-8h avant rapport, 10 femmes, ↑ significative limitée à excitation
- Gel intranasal (*Vangorsel, ISSWSH 2012*): ⇨ taux physiologique T pendant 12h et ↑ excitation génitale à 30 et 270 mn
- Voie sublinguale

Pharmacokinetics of 0.25, 0.50 & 0.75 mg of sublingual testosterone (van Rooij et al 2012)

Total testosterone:

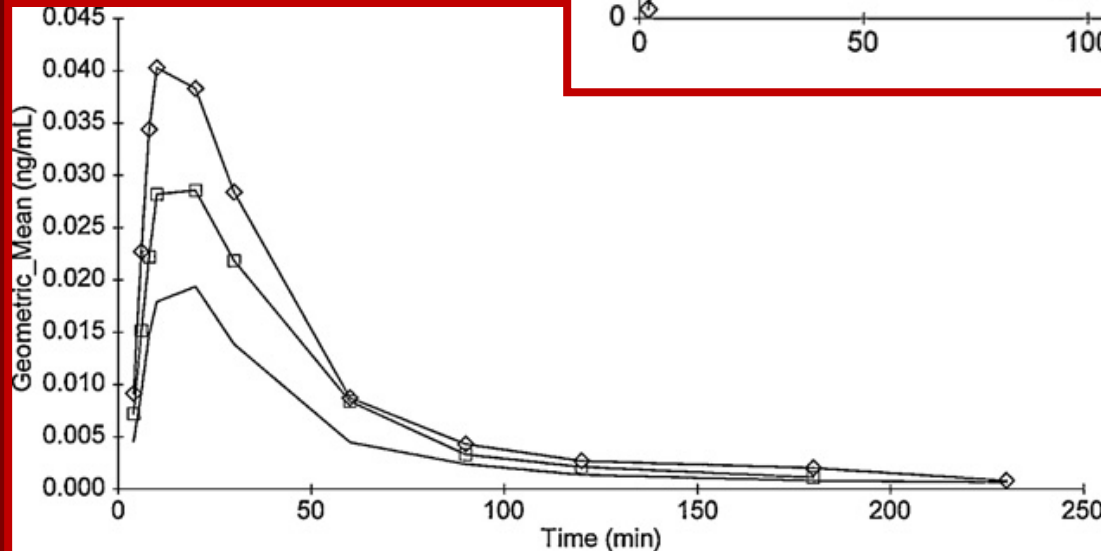
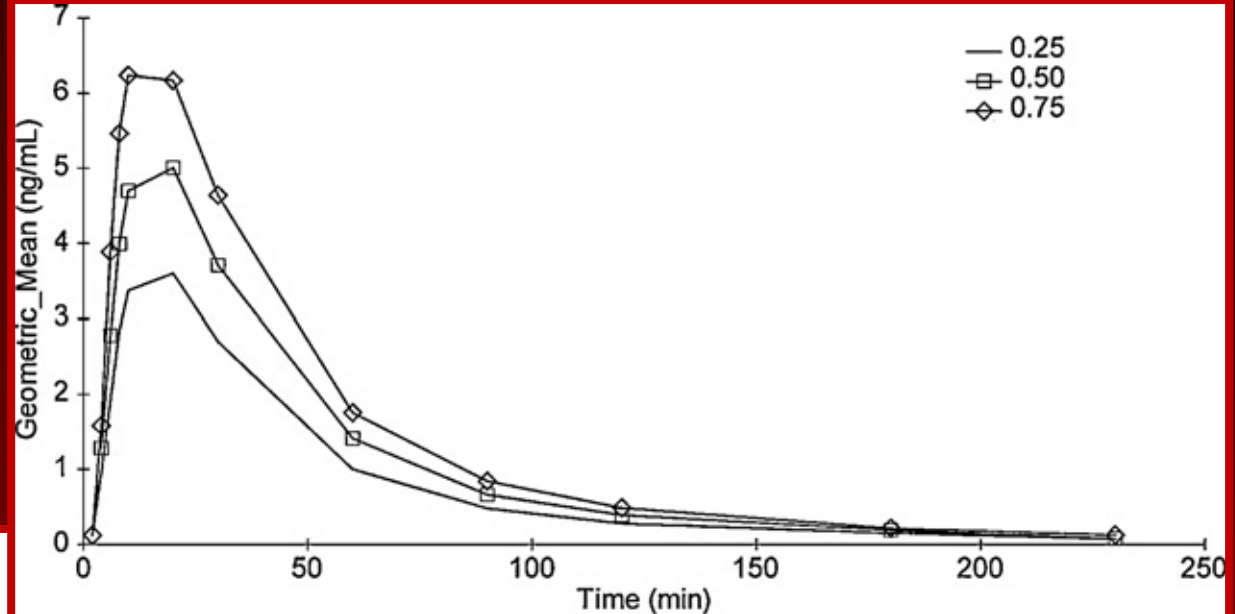
⇒ Peak at 15 min

⇒ Peak levels:

3.8 to 6.73 ng/ml

⇒ Baseline levels:

reached by 150 min



Free testosterone:

⇒ Peak levels:

21 to 43 pg/ml

Traitement par la testostérone des DS chez des femmes en période d'activité génitale (double insu contre placebo)

❑ Goldstat et al 2003:

- 34 femmes avec libido faible, âge moyen 39.7 ans
- 10 mg/j de gel de T/ gel placebo
- Amélioration significative:
 - Bien être
 - Désir, fantasmes, plaisir, activité, satisfaction sexuelles

❑ Davis et al 2008:

- 261 femmes, ↓ satisfaction sexuelle, 35-46 ans, FT < 1.1 pg/ml
- 3 doses d'un spray transdermique vs placebo
- ↑ significative du nombre des évènements sexuels satisfaisants avec dose intermédiaire de T (+ 0.8/ 4 sem.)

❑ Emotional Brain: études en cours

Sildenafil therapy in women with SAD

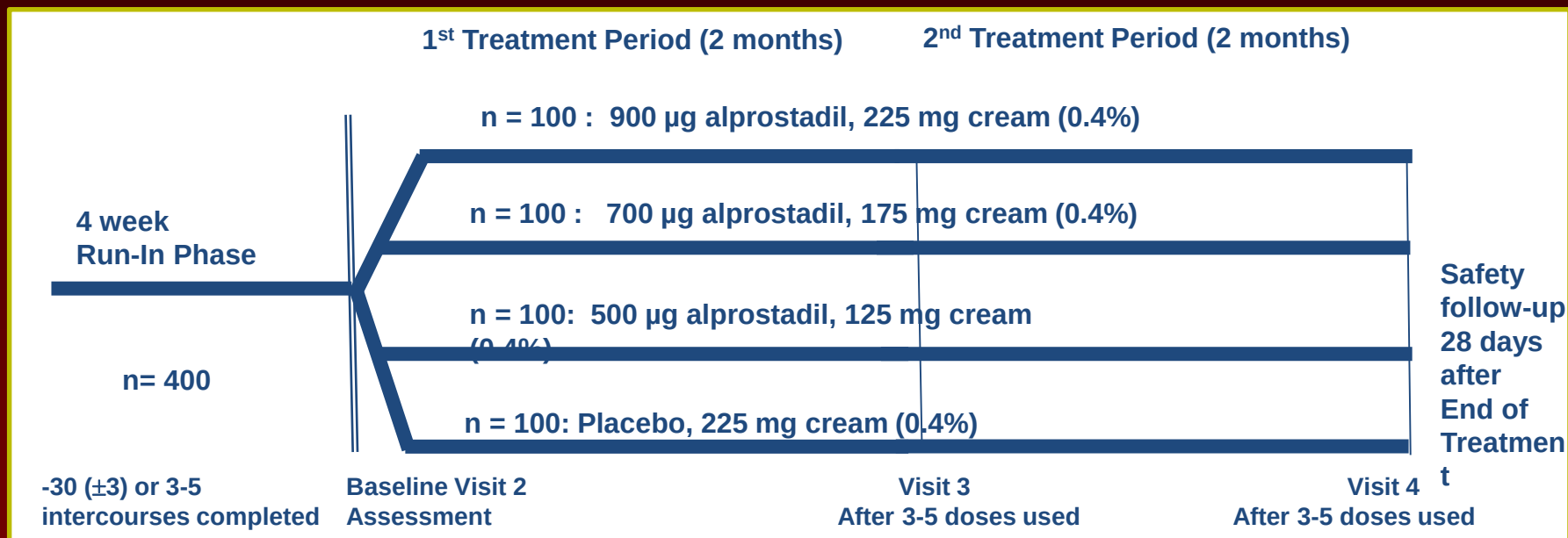
(Brown et al 2009, Chivers & Rosen 2010, Alexander et al 2011)

- 17 published trials, mostly randomized, placebo controlled
- Significant effect in antidepressant-related SD of women: should be considered as first line therapy
- Significant improvement of genital vasocongestive response (Genital SAD)
- Improvement in psychophysiological measures of subjective arousal in only a part of studies
- In most studies no ↑ in sexual satisfaction or ability to engage in sexual intercourse
- PDE5-Is may increase discordance between psychological and physiological states of arousal that characterizes female sex.
- Success in Subjective and Combined SAD unlikely with PDE5-I therapy alone. May complement psychological interventions

Femprox: Phase 3 – Clinical Trial in Female Sexual Arousal Disorder (FSAD)

Overall population: n= 400 women with FSAD, 22 to 65 years old, mean age: 60.7 years

Population of this analysis: Age group < 45, n= 168; age group 46 - 65 years, n= 206



Primary Efficacy Endpoints

- ❑ **Satisfactory Sexual Events (SSE)**, defined as the number of “Yes” responses to Question 3 of the **Female Sexual Encounter Profile (FSEP)** divided by number of the sexual encounters.

Secondary Efficacy Endpoint

- ❑ **Female Sexual Function Index (FSFI)**, Female Sexual Distress Score (FSDS)
- ❑ **Global Assessment Question (GAQ)**

Alprostadil cream Femprox®: Key Overall Efficacy Results (Intent-To-Treat Population)

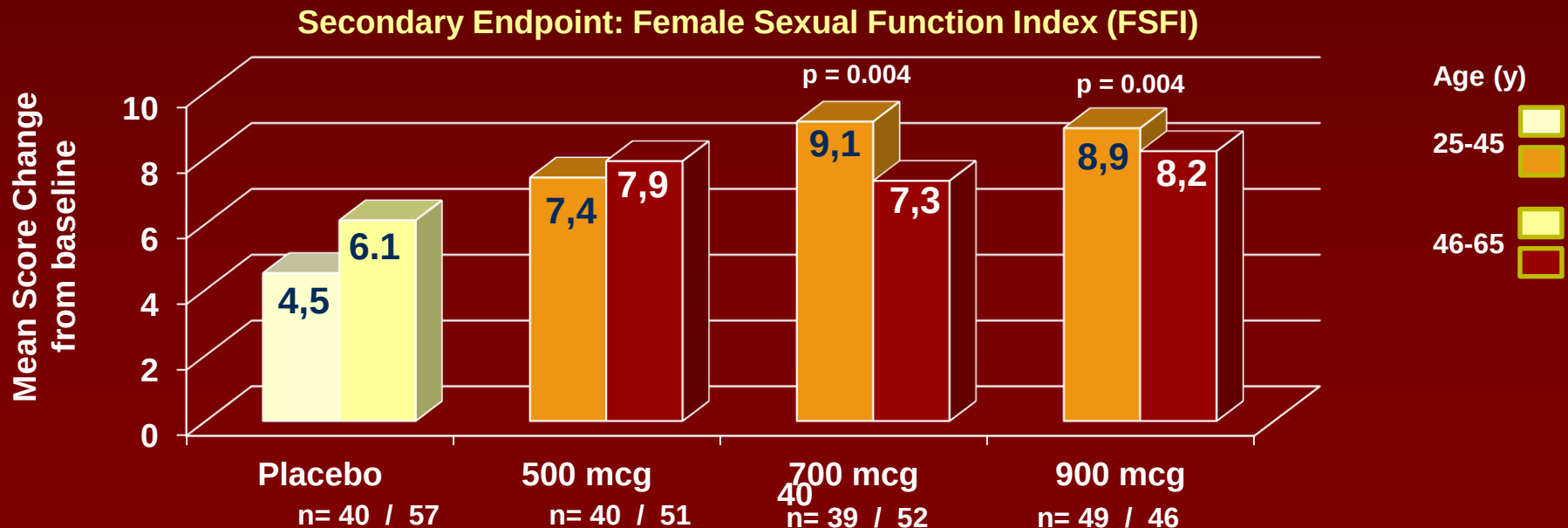
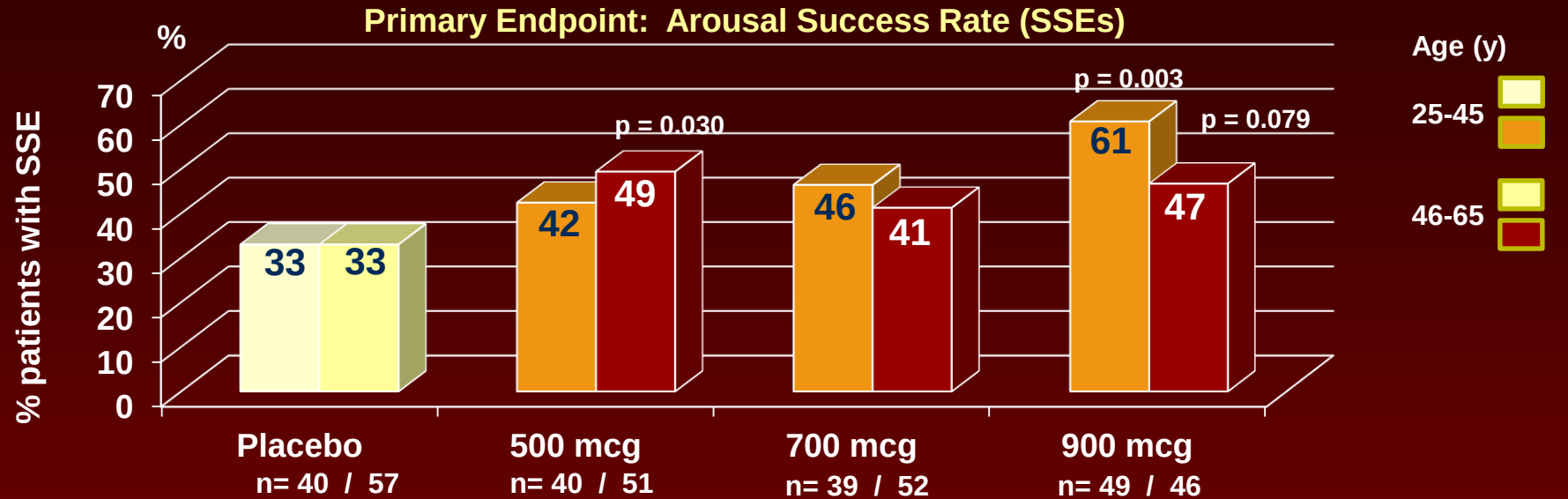
Scores of the Female Sexual Function Index

- The overall analysis of the primary endpoint showed **statistically significant superiority of the 900 mcg dose over placebo** (54% vs. 33 %, p=0.0002)
- The mean changes in the total FSFI score, relative to baseline were 5.4 for placebo and 8.6 for the 900 mcg alprostadil treatment group (p = 0.0017)
- The 900 mcg alprostadil treatment demonstrated **statistically significant superiority over placebo for all FSFI domains** (see Table)

	Placebo	500 mcg	700 mcg	900 mcg
Number of patients	97	91	91	95
Desire factor	0.70 (1.36)	0.87 (1.22)	1.11 (1.36)	1.20 (1.25)
p-Value		0.189	0.076	0.002
Arousal factor	0.720 (1.26)	1.21 (1.20)	1.31 (1.24)	1.48 (1.32)
p-Value		0.017	0.009	<0.001
Lubrication factor	1.19 (1.60)	1.50 (1.44)	1.52 (1.30)	1.64 (1.48)
p-Value		0.263	0.25	0.0001
Orgasm factor	0.73 (1.41)	1.25 (1.33)	1.27 (1.22)	1.56 (1.44)
p-Value		0.020	0.033	0.0001
Satisfaction factor	0.72 (1.53)	1.25 (1.24)	1.37 (1.19)	1.31 (1.23)
p-Value		0.008	0.001	0.0005
Pain factor	1.24 (1.77)	1.64 (1.48)	1.67 (1.65)	1.62 (1.76)
p-Value		0.335	0.149	0.045

Mild to moderate AEs with 900 µg dose in 20% of women ≤ 45 and 42% > 45 yr

Age Group Analysis for Primary and Secondary Efficacy Endpoints



Sildenafil therapy in women with SAD

(Brown et al 2009, Chivers & Rosen 2010, Alexander et al 2011)

- 17 published trials, mostly randomized, placebo controlled
- Significant effect in antidepressant-related SD of women: should be considered as first line therapy
- Significant improvement of genital vasocongestive response (Genital SAD)
- Improvement in psychophysiological measures of subjective arousal in only a part of studies
- In most studies no ↑ in sexual satisfaction or ability to engage in sexual intercourse
- PDE5-Is may increase discordance between psychological and physiological states of arousal that characterizes female sex.
- Success in Subjective and Combined SAD unlikely with PDE5-I therapy alone. May complement psychological interventions

Motivation et signaux érotiques

(Bloemers et al 2012)

- ❑ De multiples mécanismes biologiques et psychologiques, conditionnés par expériences affectives et sexuelles antérieures et par le contexte immédiat, interagissent pour déterminer dans quelle mesure un sujet souhaite s'engager dans une expérience sexuelle (motivation)
- ❑ Même subliminaux, des signaux érotiques peuvent activer des circuits limbiques de la récompense impliqués dans la motivation préparatoire au sexe (*Childress 2008*)
- ❑ Femmes et hommes répondent aux stimuli érotiques (films), plaisants ou non, par réponse génitale/vaginale automatique (préparatoire au coit ?) (*Bancroft et al 2009*)

Le modèle du double contrôle

(Dual control model, Janssen et Bancroft 2007, Bancroft et al 2009)

- **C'est l'équilibre délicat entre l'activation des mécanismes centraux gouvernant**
 - **l'excitation sexuelle**
 - **et l'inhibition sexuelle**
- qui contrôle les activités sexuelles humaines, des fantasmes au rapport sexuel en passant par la masturbation**

Le Masked Emotional Stroop Task

Méthode d'évaluation des émotions préconscientes via leur impact sur le traitement de l'information

(Williams et al 1996, van der Made et al 2009)

- ❑ Des mots neutres, ou susceptibles d'impact émotionnel, (signaux érotiques subliminaux) sont projetés pdt 26 ms, et suivis de la projection d'un masque de même couleur
- ❑ Le sujet doit nommer le plus vite possible la couleur du masque
- ❑ Un allongement de la latence de nomination de la couleur du masque projeté après un mot « érotique », par rapport à celle suivant un mot neutre, indique une affectation de l'attention préconsciente au traitement de ce signal sexuel (biais émotionnel préconscient)
- ❑ Cette méthode pourrait fournir une estimation de la sensibilité du cerveau au traitement des signaux sexuels

Nombre de paramètres / 18 au niveau desquels pour lesquels existe une différence statistiquement significative entre traitement et placebo, ou entre les deux traitements

	Testostérone	+ sildénafil	Testostérone	+ buspirone
Attention aux signaux sexuels	Supérieur au placebo	Supérieur à T + buspirone	Supérieur au placebo	Supérieur à T + sildénafil
Faible (hypoactivité)	12	5	0	0
Elevée (Inhibition)	0 mais 2 fois < placebo	0	15	10

Nombre de paramètres / 18 au niveau desquels pour lesquels existe une différence statistiquement significative entre traitement et placebo, ou entre les deux traitements

	Testostérone	+ sildénafil	Testostérone	+ buspirone
Attention aux signaux sexuels	Supérieur au placebo	Supérieur à T + buspirone	Supérieur au placebo	Supérieur à T + sildénafil
Faible (hypoactivité)	12	5	0	0
Elevée (Inhibition)	0 mais 2 fois < placebo	0	15	10

Nombre de paramètres / 18 au niveau desquels pour lesquels existe une différence statistiquement significative entre traitement et placebo, ou entre les deux traitements

	Testostérone	+ sildénafil	Testostérone	+ buspirone
Attention aux signaux sexuels	Supérieur au placebo	Supérieur à T + buspirone	Supérieur au placebo	Supérieur à T + sildénafil
Faible (hypoactivité)	12	5	0	0
Elevée (Inhibition)	0 mais 2 fois < placebo	0	15	10