Dysfonction érectile

1e partie

D. Hauri

Correspondance:
Prof. Dr. Dieter Hauri
Urologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
CH-8091 Zürich

hauri@uro.usz.ch

Introduction

Les troubles de l'érection sont sans doute une préoccupation aussi vieille que l'humanité. Des peintures rupestres datant de milliers d'années (fig. 1) illustrent sans équivoques possibles des phallus dans des situations les plus variées et montrent que l'érection à de tout temps symbolisé la force et la santé virile. Un pénis en érection a, depuis la nuit des temps, toujours été compris comme une expression de fécondité.

Une érection intacte était considérée dans les temps pré- et proto-historique comme un phénomène mystique dépendant d'une divinité. Les troubles de l'érection étaient, en contrepartie logique, considérés comme l'œuvre de démons et autres mauvais esprits. Les traitements contre l'impuissance étaient multiples et comprenaient les exorcismes, la sorcellerie, le port d'amulettes fétiches (fig. 2), des médicaments de composition très inhabituelles selon nos conceptions actuelles (pharmacie scatologique). Bien que les religions monothéistes aient tenté aux cours de siècles de remplacer les mauvais esprits par les saints, et bien que les prêtres aient remplacé les sorciers, le fond de croyance prêché demeura le même, à savoir qu'une fonction érectile conservée était un don divin, tandis que des troubles de l'érection étaient la punition pour des pêchés. Des ex-voto innombrables dans des lieux de pèlerinage désignés en témoignent. Comme les hommes impuissants ne recevaient pas vraiment l'aide souhaitée de la part de l'église catholique dans le Moyen Age, ils continuaient de prier en secret les vieux dieux païens comme Priape, Diane et d'autres encore. L'église contre-attaqua en déclarant au début du Moyen Age l'impuissance démoniaque et l'œuvre d'ensorcellement. Le fameux «marteau de sorcière», signe responsable de la mort des centaines de femmes innocentes, est mentionné à maintes reprises. L'Abbé Desiderius du couvent bénédictin de Monte Cassino affirma que les investigations et le traitement de l'impuissance relevaient du domaine exclusif de l'église, thèse qui a été finalement reprise et intégrée dans le Corpus Iuris Canonici (droit canonique) ou elle est restée jusqu'à l'époque moderne. Sigmund Freud n'a malheureusement non plus pas permis d'accélérer l'avènement d'une approche rationnelle. Le patient impuissant dans sa phase de reproduction ressent jusqu'à aujourd'hui des sentiments archaïques d'exclusion sociale. Il se sent menacé dans son attrait, risquant sa disparition par manque de reproduction de son code génétique en concurrence avec les autres hommes.

Figure 1.
Lascaux: Dessins en provenance des «scènes de la fontaine» (il y a environ 17 000 ans).

Figure 2.
Amulette protégeant contre le «mauvais œil» rendant impuissant en provenance de l'Asie-Mineure (vers 500 av. J.-C.).

Physiologie de l'érection normale

On peut comparer les corps caverneux placés symétriquement à des éponges. Ils sont constitués d'une part par une architecture trabéculaire de muscles lisses parcourue de vaisseaux et de nerfs et d'autre part par des cavernes remplies de sang (fig. 3). Les trabécules sont recouverts d'un endothélium trabéculaire prenant de plus en plus d'importance. La musculature lisse trabéculaire se détend sous l'influence de stimulation nerveuse et le flot artériel augmenté rempli les cavernes et entraîne leur turgescence. Les veines circulant dans les trabécules sont comprimées en même temps (fig. 4) et contribuent ainsi à maintenir la tur-

gescence obtenue un certain temps. Nous devons au développement du Sildefanil, entre autres, une connaissance plus exacte des mécanismes nerveux impliqués (fig. 5). Une innervation non-adrénergique et non-cholinergique induit une libération de NO. Celui-ci entraîne, par l'activation de l'enzyme Guanylatcyclase, une libération de Guanosine-/Monophosphate cyclique (cGMP) responsable de la relaxation de la musculature lisse trabéculaire. Ce cGMP est cependant assez rapidement inactivé par le Phosphodiésterase de type V. C'est le lieu d'intervention des inhibiteurs des Phosphodiésterase-V (Sildenafil entre autres), qui provoquent ainsi une relaxation musculaire meilleure et prolongée.

Etiologie des dysfonctions érectiles

La classification est présentée de manière très schématiquement simplifiée pour des raisons de clarté didactique. Les enchaînements pathophysiologiques se recoupent en réalité sur de nombreux points. Ils vont être décrits plus en détail dans les paragraphes suivants.

1. Dysfonction érectile d'origine psychogène

On estimait à l'époque de Freud à 90% la proportion des dysfonctions érectiles d'origine essentiellement psychique. Comme cela n'a jamais pu être prouvé scientifiquement et comme l'on a recherché des étiologies orga-

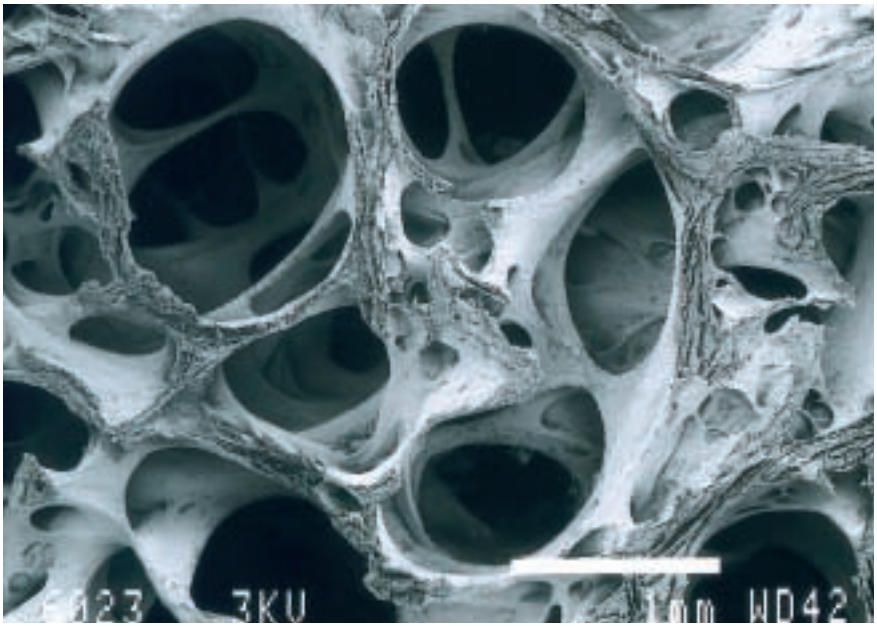


Figure 3.
Vue dans le corps caverneux (explications dans le texte).

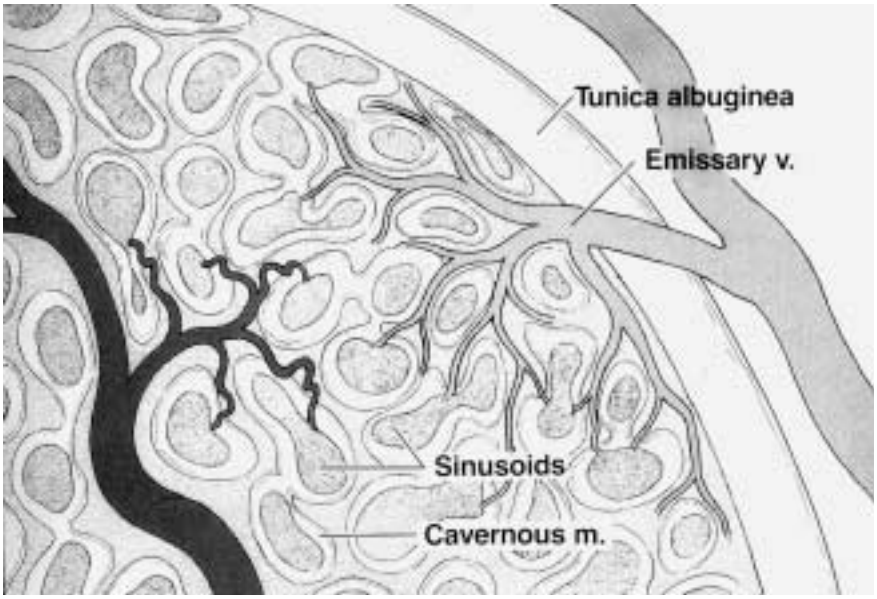


Figure 4a.
Corps caverneux en état de non-turgescence (4a) et de turgescence (4b). Les veines trabéculaires sont comprimées par le sang remplissant les cavernes, permettant une prolongation de l'érection nécessaire à sa fonction.

Figure 4b.

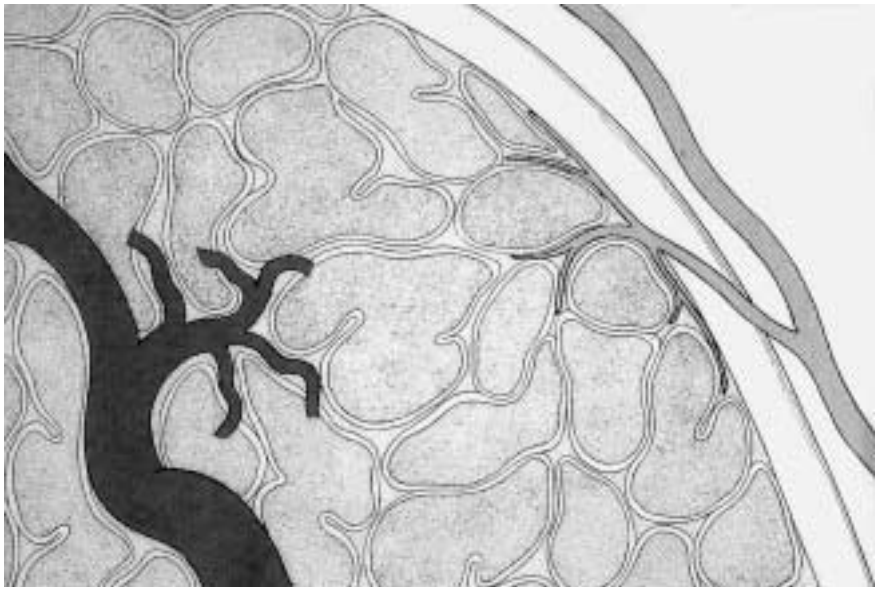
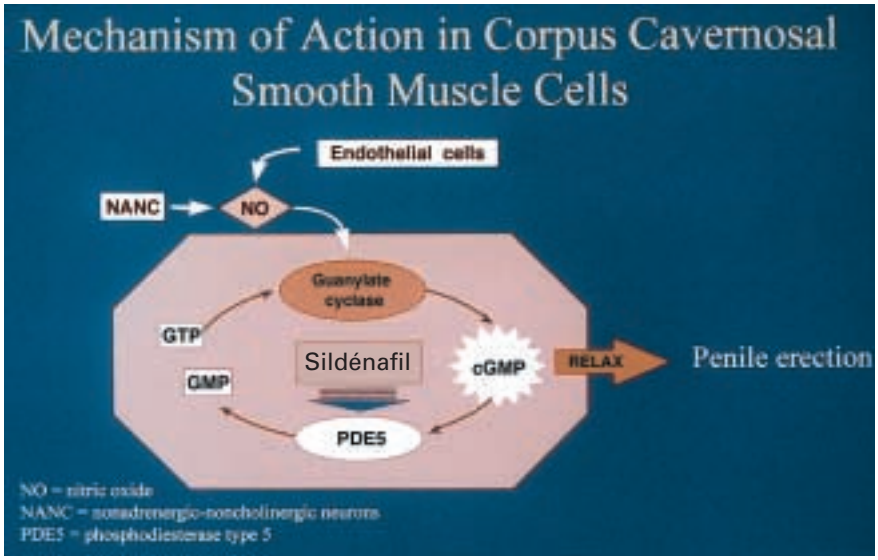


Figure 5.
Régulation nerveuse de l'érection (explications dans le texte).



niques plus intensément ces trente dernières années, cette proportion a fortement diminué. On l'estime actuellement à environ 10%, ce qui ne signifie pas que la majorité des patients atteints d'impuissance organique n'a pas en plus quelques problèmes psychiques. Mais ils doivent être considérés comme secondaires et ne peuvent être guéris par des traitements uniquement psychiatriques.

2. Dysfonction érectile d'origine organique

a) *Endocrinologique:* On estime que ce groupe forme environ 5% des cas. L'axe Hypothalamus-Hypophyse-Gonades accompagné d'un déficit en testostérone est principalement impliqué, mais il comprend aussi des maladies thyroïdiennes, des surrénales et des tumeurs sécrétant des hormones (p.ex. prolactinome) et des maladies hépatiques.

b) *Maladies vasculaires:* Ce groupe est le plus important et comprend environ 80% des cas.
Artériel: Des agénésies des vaisseaux, des traumas, des opérations au niveau du bassin (fig. 6) et un tabagisme excessif peuvent être responsables de troubles de l'érection chez les jeunes adultes. La grande majorité des cas de dysfonction érectile due à un problème artériel concerne les hommes vieillissants (c.f. paragraphe«influence du vieillissement sur la puissance érectile»).
Veineux: Le «leakage veineux» congénital dû à des déficiences des parois veineuses est rare. Il est accompagné d'un retour veineux augmenté entraînant une turgescence insuffisante ou de trop brève durée. Des processus ischémiques dus à l'âge provoquent une diminution de la masse de la musculature lisse [1, 2] et entraînent ainsi une insuffisance de la compression du retour veineux.

c) *Nerveux:* Des traumas, des inflammations et de tumeurs peuvent être les pathologies responsables sous-jacentes, de même des processus dégénératifs intra-caverneux comme p.ex. l'artériosclérose, des médicaments, le diabète sucré.
d) *Diabète sucré:* (cf. Egalement le paragraphe «influence du vieillissement sur la puissance érectile»). Cette maladie provoque au début des lésions vasculaires suivies ensuite de lésions nerveuses. Le traitement d'une dysfonction érectile diabétique est plus efficace à un stade vasculaire précoce qu'au stade des complications nerveuses avancées.
e) *Médicamenteux:* Les médicaments peuvent provoquer des troubles de l'érection à différents niveaux, – nerveux (central ou périphérique), artériel, ou, de la musculature lisse. Les plus importants groupes de médicaments sont les médicaments anti-hypertenseurs, psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, somnifères et sédatifs), anti-épileptiques, antiphlogistiques, opiacés, des drogues (marihuana, héroïne), de nombreux produits hormonaux, les anticholinergiques.

L'influence de l'âge sur la puissance d'érection

Nous savons tous que la qualité des érections diminue avec l'âge. Mais nous sommes toujours de nouveaux étonnés d'apprendre qu'elle commence à diminuer parfois chez des quadragénaires alors que certains peuvent continuer à jouir de cet aspect de la vie jusqu'à un âge très avancé. Et la question se pose: A quel moment, un homme devient-il vieux à cet égard?
Il est étonnant de constater que la littérature n'offre que peu d'éléments de réponse sur cette question. L'on sait que Kinsey est l'un des premiers à avoir rassemblé des données statistiques sur la sexualité. Dans son rapport publié en 1948 [3] se trouvent seulement 18 hommes de plus de 70 ans parmi les 4100 hommes interrogés. Même la Massachusetts Male Ageing-Study [4], l'étude plus récente la plus fiable sur laquelle nous reviendrons, ne comporte aucun homme âgé de plus 70 ans. C'est pourquoi une étude publiée en 1999 s'est penché spécifiquement sur les hommes de plus de 70 ans [5]. Le collectif interrogé était formé par les membres d'un Mens Luncheon Club au nord de la Californie formait, un club dont les seules condi-

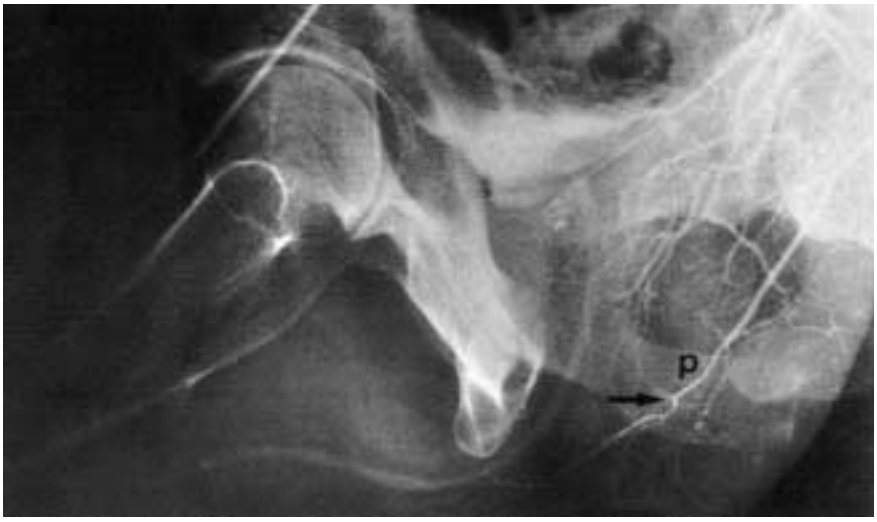


Figure 6.
Dysfonction érectile artérielle après traumatisme du bassin. Angiographie sélective du pénis à gauche: section de l'artère pudenda interna (p) flèche et absence de la vascularisation périphérique du pénis.

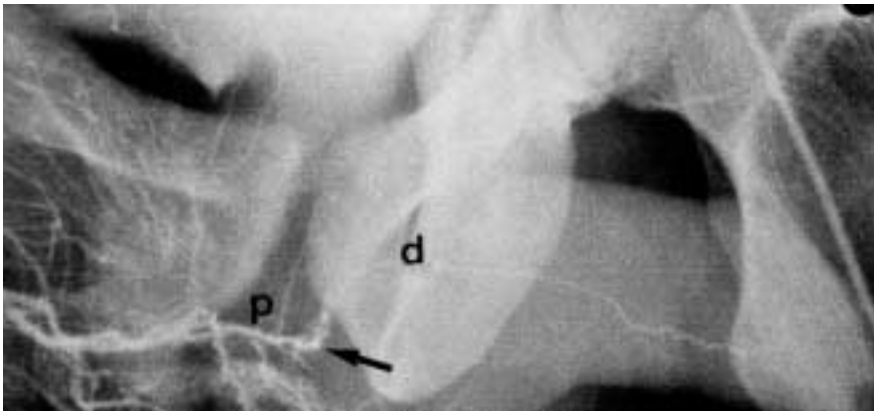


Figure 7.
Angiographie sélective du pénis typique chez un patient tabagique avec trouble de la fonction érectile:
p = A. pudenda interna
d = A. dorsalis penis
Flèche: Interruption de l'A. profunda penis responsable de l'érection à la bifurcation avec l'A. dorsalis penis.

tions d'admission étaient d'être à la retraite et de partager ensemble un repas une fois par mois. Les 1200 membres ont reçu un questionnaire sur leur vie sexuelle, sa fréquence, sur leurs désirs de contacts sexuels et sur leur qualité. Le questionnaire se penchait également sur les éventuels conflits relationnels dans leur couple et enfin sur leur état de santé actuel. Un score a été établi pour les 71 questions posées pour servir d'index de fonction sexuelle (fig. 8). La courbe d'activité est de loin pas si faible qu'on aurait pu imaginer. La courbe est plus faible lors de maladie et devient catastrophique en présence de conflit de couple. Une étude anglaise publiée un peu plus tard concernant les personnes de plus de 50 ans [6] montre que 34% des hommes et 41% des femmes interrogés se plaignent de problèmes sexuels. 52% des patients ainsi contactés auraient désiré une aide médicale, mais seulement $^{1}/_{10}$ en recevait effectivement, témoignant aussi du mauvais état du système de santé britannique.

Pour revenir à la Massachusetts Male Ageing-Study [4] déjà mentionnée sur 1290 hommes de 40 à 70 ans, choisi au hasard dans la région de Boston, interrogés sur leur sexualité (fig. 9), relevons les points suivants:

1. La fréquence élevée des problèmes d'impuissance mentionnés.
2. La répartition homogène des petits problèmes sur toutes les classes d'âge.
3. Comme les problèmes moyens ou plus graves augmentent avec l'âge, les données suivantes sont en outre intéressantes: Le taux d'impuissance chez les personnes saines est de 10% par tranche de classe d'âge. Ce taux augmente à 30% en présence de diabète, à 40% lors de maladie cardio-vasculaire et tout de même à 15% chez les patients hypertendus traités. En extrapolant les résultats de cette étude, on estime que 20 millions d'américains entre 40 et 70 ans souffrent de problèmes d'impuissance importants. Et ils seront 50 millions en 2005. Depuis que le Sildénafil (Viagra®) est sur le marché, le Pentagone a calculé qu'il devrait allouer un budget de 50 millions d'US-Dollar par année à ce médicament. De plus les Nations Unies ont calculé que la proportions des hommes de plus de 65 ans augmentera de 4% actuellement à 10% en 2025 [7]. Et lorsqu'on sait que l'incidence d'une dysfonction érectile est deux fois plus importante que celle des maladies coronariennes [11], l'on peut calculer les sommes immenses en jeu pour l'industrie pharmaceutique.

Qu'en est-il de la question des variations individuelles très marquées pour la date d'apparition des troubles de l'érection?

On s'est aperçu dès les années 1980 que la musculature lisse trabéculaire diminue avec l'âge pour être remplacée par du tissu conjonctif collagéneux et que simultanément les mitochondries des cellules musculaires lisses res-

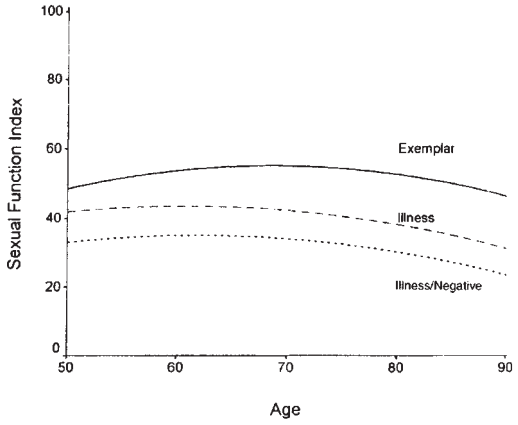


Figure 8.
Evolution de la courbe de l'index de fonction sexuelle: celui-ci demeure à un niveau presque constant chez les hommes interrogés en bonne santé jusqu'à un âge avancé. Il diminue si une maladie survient, et diminue de manière encore plus marquée lors de conflit de couple.

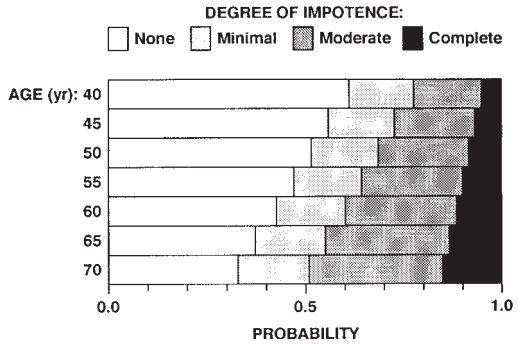
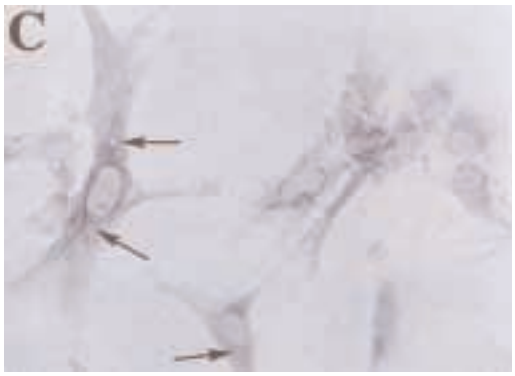


Figure 9.
Massachusetts Male Ageing Study (voir texte).



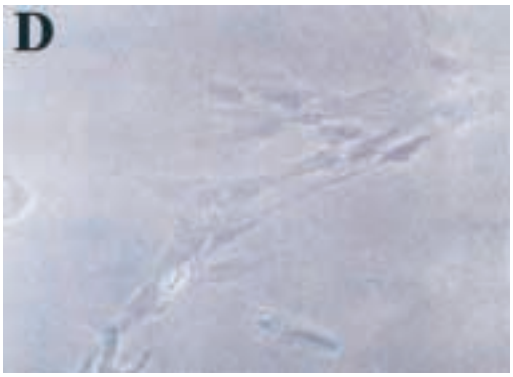


Figure 10.
Corps caverneux humain:
C: activité de la synthéase de NO normale chez un homme en bonne santé.
D: Corps caverneux après orchiectomie sous-capsulaire.

tantes s'altèrent fortement [8]. Parallèlement, on a pu mettre en évidence chez les rats vieillissants une péjoration des réponses du corps spongieux lors d'électrostimulation et une diminution de l'activité de la NO-synthase [9]. La NO-synthéase absolument indispensable pour les érections dépend directement de la présence de la testostérone [10], qui diminue lentement chez l'homme avec l'âge. Ces faits ont également pu être vérifié chez l'homme (fig. 10).

Pourquoi cette progression varie-t-elle donc tellement individuellement?

Parce qu'à ces altérations typiques dues à l'âge peuvent s'ajoutent celles dues à l'hypercholestérolémie, à l'artériosclérose, à l'hypertension et au diabète [11].

Hypercholestérolémie

Le risque des hommes vieillissants de devenir complètement impuissants s'élève à 16% chez les hommes de plus de 70 ans [4]. On peut très bien suivre les conséquences d'une hypercholestérolémie chez les lapins [12]: Si l'on rajoute 1% de cholestérol à une diète standard, les lésions manifestes du corps spongieux sont décelables après 4 semaines (fig. 11). Les troubles sont presque entièrement réversibles à l'arrêt de la diète riche en cholestérol, un indice laissant supposer que le contrôle de la cholestérolémie pourrait voir un sens aussi à cet égard. Une extension de cette étude [13], dans laquelle un troisième groupe à reçu en plus de 1% de cholestérol supplémentaire un antagoniste du récepteur thromboxane-A2, montre sur les extractions de graisse du corps spongieux une

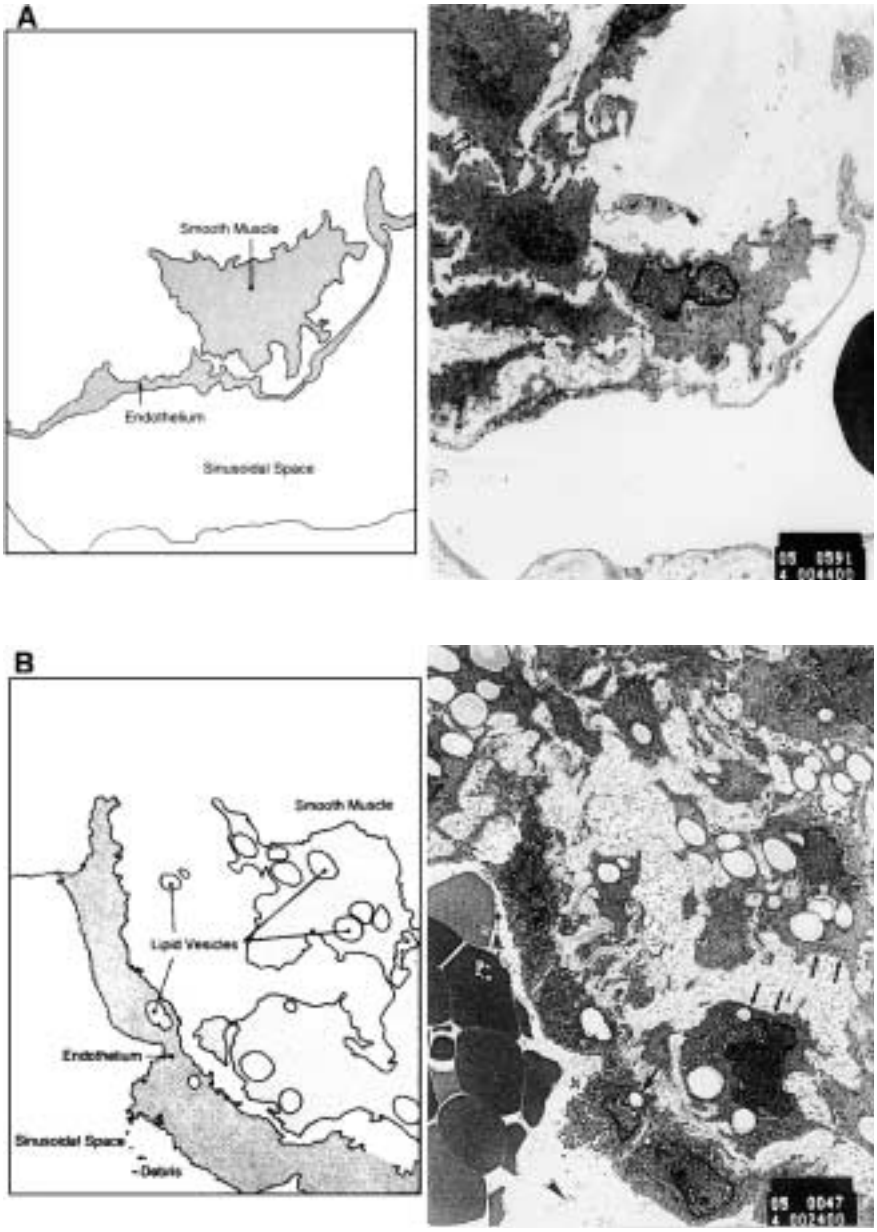


Figure 11.
Lapins avec une alimentation riche en cholestérol. (Microscopie électronique).
Haut: avec une alimentation standard: Endothélium trabéculaire fin, musculature lisse normale.
Sous: après 6 semaine d'alimentation avec 1% de cholestérol: endothélium trabéculaire épaissi, déchets dans les cavernes, inclusions lipidiques dans la musculature lisse.

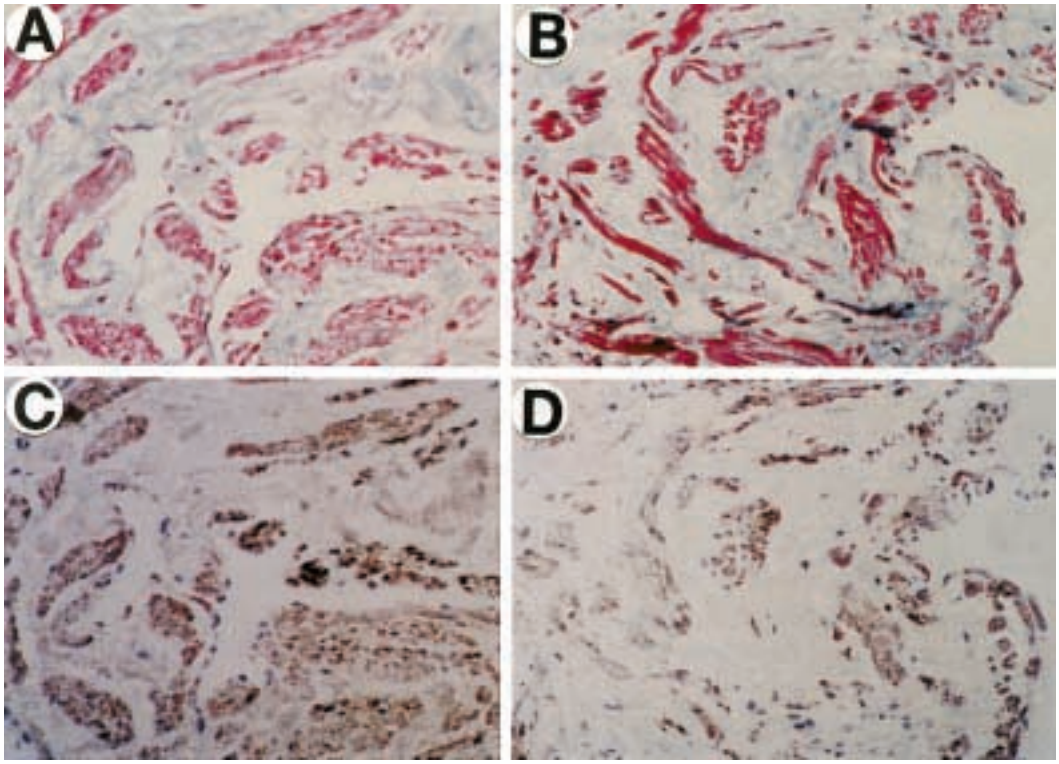


Figure 12.
Evolution des lésions du corps caverneux lors d'artériosclérose:
A + C = normal
B + D = Artériosclérose avancée avec dysfonction érectile
A + B: Augmentation du tissu collagène du tissu conjonctif (coloration en rouge)
C + D: Diminution de la musculature lisse trabéculaire.

action protectrice de cet antagoniste. Un traitement hypolipémiant pourrait ainsi donc avoir un effet positif pour la préservation de la fonction érectile.

Artériosclérose / Hypertension

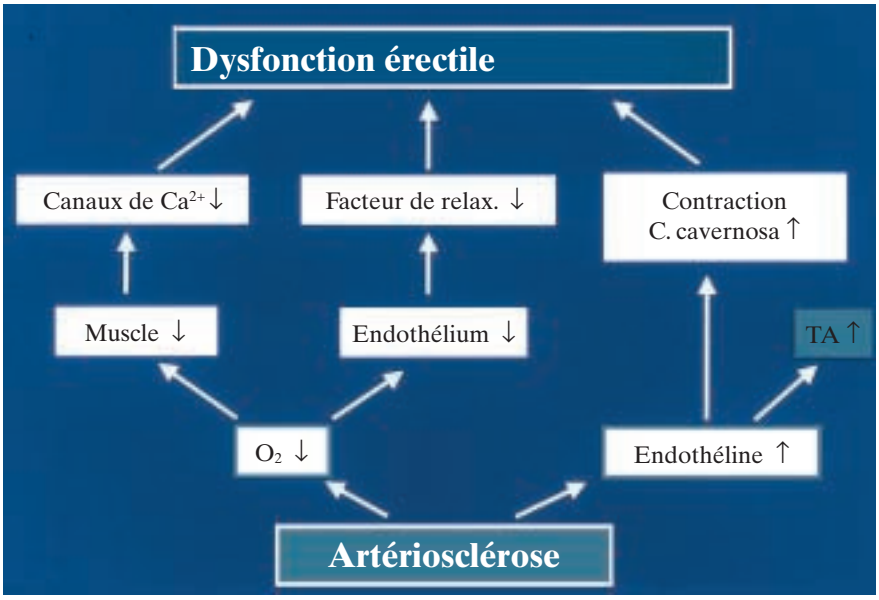
Des études antérieures ont montré que 64% des hommes hospitalisés pour infarctus du myocarde souffre de dysfonction érectile [14] et que 47% de ceux devant subir une intervention coronarienne ont des problème d'impuissance [15]. Les modèles sur lapins permettent de mettre en évidence une diminution de la faculté de relaxation de la musculature trabéculaire avec la progression de l'artériosclérose [16]. Chez l'homme, la pression partielle d'O_2 dans le corps spongieux diminue parallèlement à la masse de la musculature trabéculaire [1]. L'évolution de l'artériosclérose se laisse démontrer sur des biopsies humaines du corps caverneux (fig. 12). La diminution de la musculature trabéculaire s'accompagne d'une dégénérescence des cellules nerveuses trabéculaires [17]. Ceci est associé à une sécrétion accrue du facteur de croissance β1 inhibant la croissance de la musculature lisse et induisant la synthèse de collagène.

De plus, des recherches récentes ont permis de mettre en évidence que l'endothéline, un peptide connu depuis longtemps dans le domaine de la recherche sur l'hypertension, formée par les cellules endothéliales est parmi les substances les plus vasoconstrictrices connues. On a aussi pu mettre en évidence des récepteurs à l'endothéline au niveau du corps caverneux, le sous-type I surtout au niveau des parois vasculaires, le sous-type II surtout au niveau de la musculature lisse [18]. L'endothéline s'exprime plus avec l'âge et lors de ralentissement de la vitesse de mitose [19]. Cette endothéline a un antagoniste, le relaxing- ou releasing-factor, exprimé au niveau de l'endothélium trabéculaire [10, 16]. Ce releasing-factor est nécessaire pour permettre une libération de NO par innervation non adrénergique et non-cholinergique. Mais l'endothélium trabéculaire dégénère et se vacuolise lors d'artériosclérose [17], entraînant, en l'absence de releasing-factor, une exposition de la musculature trabéculaire à l'action vasoconstrictrice de l'endothéline non compensée. Parallèlement à ces processus dégénératifs de la musculature lisse dus à l'hypoxie, les canaux Ca^{++} nécessaires à leur relaxation sont fermés [20]. Les influences de l'artériosclérose/ hypertension sur la fonction érectile sont résumés dans la figure 13.

Diabète sucré

Un patient diabétique à un risque trois fois plus élevé qu'un homme sain du même âge de souffrir de dysfonction érectile. La prévalence d'impuissance érectile chez les diabétiques de 30–34 ans est estimée à 15% et augmente à 55% chez les diabétiques de 60 ans [21]. Les troubles de l'érection des patients diabétiques sont avant tout d'origine vasculaire [22], associés par la suite à des lésions nerveuses [23]. On a pu démontrer déjà dans les années 80 que les

Figure 13.



rats diabétiques exprimaient moins de Prostacycline, un précurseur de la Prostaglandine E1 [24]. On a découvert plus tard que les rats diabétiques perdent 50% de leur endothélium trabéculaire [25], entraînant un manque de releasing-factor – prouvé chez l'homme – et en même temps une réduction de la synthèse de NO [27]. La synthèse d'endothéline est en plus augmentée [28].

Un article suivant sera consacré aux modalités diagnostiques et thérapeutiques actuelles des dysfonctions érectiles.

Références

1 Sattar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: Relation and function. J Urol 1995;154:1736–9.
2 Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Ozgül A, Cangüven O. Cavernous oxygen tension in patients with erectile dysfunction. Int J of Impotence Research 1997;9:149–53.
3 Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1948.
4 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. J Urol 1994;151:54–61.
5 Bortz WM, Wallace DH, Wiley D. Sexual function in 1202 aging males: differentiating aspects. J Gerontol. A Biol Sci Med Sci 1999;54: M 237–41.
6 Dunn KM, Croft PR, Hackett GJ. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. Fam Pract 1998;15:519–24.
7 Aytac IA, Micknilay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU International 1999;84:50–6.
8 Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang Y, Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: A prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. J Urol 1996;156: 1320.
9 Garban H, Vernet D, Freedman A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Effect of ageing on nitric oxyd-mediated penile erection in rats. Am J Physiol 1995;268:H 467–75.
10 Rajasekaran M, Mondal D, Agraval K, Chen I, Hellstrom W, Sikka S. Ex vivo expression of nitric oxyde synthase isoforms (e NOS / i NOS) and calmodulin in human penile cavernosal cells. J Urol 1998;160:2210–5.
11 Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. J Urol 2000;163: 460–3.
12 Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davis MG, Hagen PO, Carson CC. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. J Urol 1994;151:198–205.
13 Jünemann KP, Antenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, et al. The effect of impaired liquid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. Urol Res 1991;19:271–5.
14 Wabrek AJ, Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. Arch Sex Behav 1980;9:69.
15 Gundle MJ, Reeves BR jr, Tate S, Raft D, McLaurin LP. Psychosocial outcome after aortocoronary artery surgery Amer J Psych 1980;137: 1591.
16 Azadori KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, De Tejada IS. Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. J Urol 1998;160:2216–22.
17 Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman IJ, et al. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. J Urol 1991;145:749–58.
18 DeTejada IS, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: Localisation, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. Am J Physiol 1991;261:H1078–85.

19 Kumazaki T, Fujii T, Kobayashi M, Mitsui Y. Ageing and growth-dependent modulation of Endothelin-1 Gene expression in human vascular endothelial cells. Exp Cell Res 1994;211:6–11.
20 Lue TF. Erectile dysfunction. New Engl J Med 2000;342:1802–13.
21 Smith AD. Causes and classification of impotence. Urol Clin N Am 1981; 8:79.
22 Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. Am J Cardiol 1988;61:27H.
23 Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. Clin Geriat Med 1990;6:771.
24 Crowe R, Lincoln J, Blacklay PF, Pryor JP, Lumley JSP, Bernstock G. Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in diabetic penis. Diabetes 1983;32: 1075–7.
25 Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Muddle JR, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Alteration in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. J Urol 1997;158:1966–72.
26 DeTejada S, Goldstein I, Azadori K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. New Engl J Med 1989;320:1025.
27 Vernet D, Cai L, Garban H, Babbit ML, Murray FT, Rajfer J, et al. Reduction of penile nitric oxyde synthase in diabetic BB/WOR^{dp} (Type I) and BBZ/WOR^{dp} (Type II) rat with erectile dysfunction. Endocrinology 1995;136:5709–17.
28 Bell CRW, Sullivan ME, Dashwood MR, Muddle JR, Morgan RJ. The density and distribution of endothelin I and endothelin II-receptor subtypes in normal and diabetic rat corpus cavernosum normal and diabetic rat corpus cavernosum. Brit J Urol 1995;76:203–7.