



Avant sa publication, ce guide de pratique a été révisé par le comité responsable des guides de pratique de l'AUC, par des experts dans ce sujet et par le conseil d'administration de l'AUC.

## Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada : dysfonction érectile



*Trustin Domes, M. D., M. Ed.<sup>1</sup>; Borna Tadayon Najafabadi, M. D., M. P. H.<sup>2</sup>; Matthew Roberts, M. D., M. Ed.<sup>3</sup>; Jeffrey Campbell, M. D.<sup>4</sup>; Ryan Flannigan, M. D.<sup>5</sup>; Phil Bach, M. D.<sup>6</sup>; Premal Patel, M. D.<sup>7</sup>; Gavin Langille, M. D.<sup>8</sup>; Yonah Krakowsky, M. D.<sup>9</sup>; Philippe D. Violette, M. D., M. Sc.<sup>2,10</sup>*

<sup>1</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de la Saskatchewan, Saskatoon (Sask.) Canada; <sup>2</sup>Département de méthodologie, données et impact de la recherche en santé, Université McMaster, Hamilton (Ont.) Canada; <sup>3</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; <sup>4</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Western, London (Ont.) Canada; <sup>5</sup>Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.) Canada; <sup>6</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.) Canada; <sup>7</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université du Manitoba, Winnipeg (Man.) Canada; <sup>8</sup>Hôpital régional de Saint John, Saint John (N.-B.) Canada; <sup>9</sup>Division d'urologie, Women's College Hospital & Sinai Health System, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>10</sup>Département de chirurgie, Université McMaster, Hamilton (Ont.) Canada

**Réviseurs :** *Gerald B. Brock, M. D.<sup>†</sup>; Faysal A. Yafi, M. D.<sup>‡</sup>*

<sup>†</sup>Professeur émérite, Université Western, London (Ont.) Canada; <sup>‡</sup>Département d'urologie, Université de Californie à Irvine, Irvine, Calif., États-Unis

**Citer comme suit à l'origine :** Domes T, Najafabadi BT, Roberts M et al. Canadian Urological Association guideline: Erectile dysfunction. *Can Urol Assoc J* 2021;15(10):310-22. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7252>

Publié en ligne (en anglais) le 17 août 2021

Annexe disponible (en anglais) à [cuaj.ca](http://cuaj.ca)

### Résumé

La dysfonction érectile (DE) a une incidence sur le bien-être et la qualité de vie de millions de Canadiens. Chez les patients atteints de DE, il est recommandé de procéder à une évaluation visant surtout à déterminer les facteurs sous-jacents réversibles et irréversibles. L'objectif du traitement de la DE, déterminé selon un modèle de décision conjointe, est d'améliorer les issues fonctionnelles et la satisfaction sexuelle, avec des effets indésirables minimes. Étant donné que la DE est évaluée et traitée par plusieurs types différents de professionnels de la santé, le présent guide de pratique a pour but de fournir les meilleures données probantes pour aider à la prestation des soins selon une perspective canadienne. Après un examen de l'évaluation et du traitement de la DE d'un point de vue général, nous étudierons cinq questions cliniques centrales en lien avec les domaines prioritaires de la DE à l'aide du système GRADE et de cadres décisionnels reposant sur les données probantes.

### Introduction

La dysfonction érectile (DE) est l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection suffisante pour avoir des relations sexuelles satisfaisantes. L'érection du pénis repose sur une intégration complexe des systèmes vasculaire, nerveux et endocrinien pour obtenir une dilatation artérielle adéquate, un relâchement des muscles lisses trabéculaires et une activation du mécanisme d'occlusion veineuse dans les corps caverneux<sup>1</sup>.

La prévalence de la DE est élevée; une étude canadienne sur la dysfonction érectile<sup>2</sup> et l'étude MMAS (Massachusetts Male Aging Study)<sup>3</sup> ont toutes deux signalé des taux élevés de DE, et une prévalence et une gravité augmentant avec l'âge. Par exemple, dans l'étude MMAS, environ 40 % des hommes dans la quarantaine présentaient une DE de gravité variée et la prévalence augmentait d'environ 10 % par décennie. De plus, la proportion d'hommes atteints d'une forme plus grave de DE augmente avec l'âge. Dans l'étude MMAS, la prévalence de la DE grave avait triplé entre la quarantaine et la soixante-dizaine, passant de 5 % à 15 %.

La DE peut être catégorisée comme étant d'origine organique, psychologique ou mixte, en fonction des antécédents du patient et des résultats des examens. La DE d'origine organique est habituellement classée selon le ou les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, qui incluent des causes vasculaires (causes les plus fréquentes), neurogènes, structurelles et hormonales<sup>1</sup>. La DE d'origine psychologique peut être généralisée ou situationnelle et peut être liée à des antécédents de stress psychosocial, d'anxiété de performance et de maladie mentale<sup>4</sup>.

De nombreux facteurs de risque modifiables et non modifiables sont associés à la DE principalement vasculogène, notamment : âge avancé, diabète sucré, dyslipidémie, hypertension, obésité, syndrome métabolique, sédentarité et tabagisme<sup>5-7</sup>. On trouve un important corpus de données probantes qui semblent indiquer que la DE et les maladies cardiovasculaires et vasculaires cérébrales partagent le même profil de facteurs de risque, et que la DE pourrait même être un signe avant-coureur de problèmes vasculaires dans certaines populations<sup>5,8</sup>. Malgré cette corrélation établie, certaines études ont montré que la DE n'est pas un indicateur indépendant de risque de manifestations vasculaires, et que les indicateurs de risque établis, comme le score du risque de Framingham, sont supérieurs<sup>9,10</sup>. Par conséquent, la question de savoir si un diagnostic de dysfonction érectile justifie à lui seul le recours à une évaluation cardiovasculaire plus approfondie reste controversée. Au moment de décider, en collaboration avec d'autres fournisseurs de soins, si d'autres examens ou une optimisation de la santé cardiovasculaire sont requis, les cliniciens se fonderont sur les facteurs liés au patient, comme l'âge, la gravité et la durée de la DE, ainsi que la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires<sup>5,8,11-13</sup>.

La DE apparaît souvent après un traumatisme (traumatisme pelvien et fracture du pénis), une intervention chirurgicale (pelvienne, pénienne ou urétrale) ou une radiothérapie<sup>14-18</sup>. Plus précisément, l'étude Prostate Cancer Outcome Study<sup>19</sup> a signalé que deux ans après l'intervention, 78,8 % des patients ayant subi une prostatectomie n'avaient toujours pas d'érections suffisamment rigides pour permettre la pénétration, contre 60,8 % des patients ayant reçu une radiothérapie dirigée vers la prostate. Quinze ans après le traitement, la prévalence de la DE était passée à 87 % chez les patients ayant subi une prostatectomie et 94 % chez les patients ayant reçu une radiothérapie<sup>19</sup>. La DE est également souvent associée à d'autres problèmes urinaires, comme des symptômes du bas appareil urinaire/une hyperplasie bénigne de la prostate<sup>20</sup> et un syndrome de prostatite chronique/douleur pelvienne chronique<sup>21</sup>.

Les répercussions de la DE vont au-delà de la perte de fonction physique et de l'incapacité d'avoir des relations sexuelles. La DE a des répercussions importantes sur la santé psychosociale, le bien-être et la qualité de vie du patient et de sa ou son partenaire<sup>22,23</sup> et peut avoir un effet négatif sur les relations<sup>24</sup>. Il est essentiel que le clinicien soit conscient de ces effets négatifs potentiels sur le couple. On a montré que l'inclusion de la ou du partenaire dans l'évaluation et le traitement de la DE améliore les résultats pour le patient<sup>25,26</sup>.

## Méthodologie

On a formé un groupe d'experts comptant 10 membres, incluant des experts en santé sexuelle des hommes, en uro-

logie et en méthodologie liée aux lignes directrices. Le but du groupe était d'aborder des problèmes pertinents et prioritaires entourant la prise en charge actuelle de la DE et de produire un document influent pour les étudiants et les praticiens.

Le groupe d'experts s'est réuni et a produit une liste générale de sujets et de points cliniques liés à la DE. De plus, chaque membre du groupe a choisi et sondé deux urologues en milieu non académique de sa région afin de produire une seconde liste de points cliniques jugés pertinents dans l'exercice de l'urologie générale. Trente questions ont ainsi été obtenues et le groupe a choisi les cinq questions les plus importantes à partir de classements individuels en fonction de la priorité perçue du sujet, de variations cernées dans la pratique et de la possibilité de trouver des réponses (voir l'annexe; disponible à [cuaj.ca](http://cuaj.ca)). Ces cinq questions ont été abordées de manière systématique à l'aide du système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) et du cadre décisionnel reposant sur les données probantes (cadre de travail EtD, pour *evidence-to-decision*)<sup>27,28</sup>.

L'approche GRADE a permis au groupe d'experts d'évaluer le degré de certitude des données probantes pour chaque résultat et dans l'ensemble comme étant très faible, faible, modéré ou élevé<sup>29,30</sup>. Le cadre de travail EtD a aidé le groupe d'experts à formuler des recommandations cliniques en tenant compte des effets désirables, des effets indésirables, de l'équilibre entre ces effets (bienfait net), de la certitude entourant les estimations de l'effet, des valeurs et des préférences des patients, des ressources requises, du rapport coût-efficacité, de l'équité, de la faisabilité et de l'acceptabilité<sup>31</sup>. Un résumé des résultats et des tableaux sur le cadre de travail EtD produits à l'aide de l'application GRADEpro GTD<sup>32,33</sup> sont disponibles en annexe (que vous pouvez trouver à [cuaj.ca](http://cuaj.ca)). Le groupe d'experts a choisi les améliorations de la fonction érectile (mesurée par le score IIEF-EF [International Index of Erectile Function]<sup>34</sup>) et de la qualité de vie comme résultats critiques, et les manifestations indésirables comme résultat important, à recueillir pendant la revue de la littérature. Le groupe a utilisé la différence minimale cliniquement pertinente (DMCP), généralement acceptée, de 4 points dans le score IIEF-EF comme amélioration significative de la fonction érectile; le groupe reconnaît toutefois la limite liée au fait que la DMCP varie en fonction de la gravité de la dysfonction érectile au départ (légère : 2; modérée : 5; grave : 7)<sup>35</sup>.

Les estimations de l'effet ont été dérivées d'études incluses dans des revues systématiques antérieures s'étant penchées sur les cinq questions cliniques sélectionnées et en reproduisant certaines des étapes de ces revues afin d'assurer que le calcul des estimations de l'effet soit le plus exact possible. Ces étapes incluaient l'évaluation des revues, l'examen d'articles supplémentaires afin de repérer tout essai important qui aurait pu être manqué, la détermination du

risque de biais dans les études incluses et la répétition de la méta-analyse.

Interpréter les recommandations dans le cadre de travail GRADE fait ressortir le rôle du processus décisionnel conjoint et des valeurs et préférences des patients. Dans ce cadre de travail, les recommandations peuvent être favorables ou défavorables, et fortes ou conditionnelles. Une forte recommandation indique que le groupe d'experts croit qu'une majorité importante de patients choisirait la prise en charge recommandée une fois qu'ils ont été informés au sujet des données probantes. Une recommandation conditionnelle signifie que le groupe d'experts croit que la plupart des patients choisiraient la prise en charge recommandée, mais qu'une proportion de patients ne la choisiraient pas. Pour les cliniciens, cela signifie qu'avec toute recommandation faible, la « meilleure » mesure à prendre implique de tenir compte des valeurs et préférences du patient dans le processus décisionnel conjoint.

## Mise en contexte et bref exposé sur la DE

### Évaluation des patients

La pierre angulaire de l'évaluation des patients atteints de DE est une anamnèse détaillée et un examen physique. Chez les patients présentant une DE, il faut envisager de recourir à des tests de laboratoire de dépistage afin d'écartier les maladies connexes, en fonction du contexte clinique. Les tests spécialisés, y compris l'imagerie, ont une valeur limitée et ne sont pas recommandés, sauf dans des circonstances particulières.

#### Anamnèse

Une anamnèse détaillée doit inclure les comorbidités médicales et psychologiques, les médicaments, les antécédents de consommation de substances (tabac, alcool, drogues), d'interventions chirurgicales et de radiothérapie pelvienne et de traumatisme pelvien, et les traitements antérieurs prescrits pour toute dysfonction sexuelle. Une anamnèse psychosociale et sexuelle détaillée est essentielle à une évaluation complète. Bien que la cause sous-jacente de la DE soit souvent multifactorielle, les questions centrales relatives aux facteurs psychosociaux et aux antécédents sexuels peuvent pointer vers des facteurs psychogéniques et situationnels contribuant à la dysfonction sexuelle (tableau 1). On a émis l'hypothèse qu'une consommation excessive de pornographie peut contribuer à la dysfonction sexuelle pendant les rapports sexuels avec la ou le partenaire<sup>36</sup>, en particulier lorsque la DE touche de jeunes patients. Cela dit, cette association n'est pas clairement montrée dans les études empiriques et nécessite la tenue d'autres études<sup>37, 38</sup>. Les comorbidités sexuelles, telles que l'éjaculation précoce, l'anorgasmie, une faible libido et la maladie de La Peyronie, doivent être cernées lors de

**Tableau 1. Questions pouvant aider à différencier la dysfonction érectile psychogène de la dysfonction érectile organique**

Question	DE psychogène	DE organique
Présence d'érections nocturnes?	Souvent présente	Réduite
Présence d'une érection pendant la masturbation ou avec d'autres partenaires?	Souvent présente	Réduite
Événement récent ayant entraîné un stress psychosocial important?	Impact important	Impact minime
Sentiment d'anxiété de performance liée à l'activité sexuelle?	Impact important	Impact minime
Variabilité situationnelle de la dysfonction érectile (amélioration pendant les vacances)?	Potentiel de grande variabilité	Variabilité minimale

l'évaluation initiale de tout patient atteint de DE, car ces comorbidités auront un impact sur l'évaluation plus poussée et la prise en charge de la DE.

#### Outils d'évaluation

Des questionnaires et des outils d'évaluation validés (tableau 2) peuvent être utiles pour le diagnostic initial et le suivi des patients atteints de DE, en particulier pour évaluer la réponse du patient au traitement. Bien que ces outils d'évaluation ne remplacent pas une anamnèse détaillée et un examen physique, ils ont un bon rapport coût-efficacité et sont non intimidants pour les patients<sup>39</sup>; cela dit, ces outils présentent une utilité de degré varié dans la pratique clinique. Ces outils d'évaluation ont été validés à l'origine dans la population hétérosexuelle, mais le score IIEF s'est également révélé efficace dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)<sup>40</sup>.

#### Examen physique

L'examen physique est un complément utile pour évaluer de façon générale le corps du patient, son niveau de virilisation

**Tableau 2. Outils d'évaluation validés de la dysfonction érectile**

Outil	Résumé
Échelle de dureté de l'érection (EHS)	Évaluation autodéclarée de la dureté du pénis sur une échelle de 0 (pas d'engorgement) à 4 (rigidité complète)
Inventaire de la santé sexuelle des hommes (SHIM)	Cinq questions qui permettent d'obtenir un score sur 25 pour l'évaluation subjective de la dysfonction érectile rapportée par le patient
Inventaire international de la fonction érectile (IIEF)	Quinze questions explorant cinq domaines de la fonction sexuelle (désir, fonction érectile, satisfaction lors des rapports sexuels, fonction orgasmique et satisfaction sexuelle globale)

et son anatomie génitale afin de cerner toute comorbidité médicale ou sexuelle<sup>41</sup>. Le tableau 3 résume les principaux éléments de l'examen physique des patients atteints de DE.

### Épreuves de laboratoire

Lorsqu'on soupçonne une DE vasculogène ou idiopathique, il faut envisager une vérification de base de l'hémoglobine A1C, de la glycémie à jeun et du profil lipidique afin d'exclure un diabète ou une dyslipidémie occulte. Il faut songer à établir le taux sérique de testostérone totale le matin chez les patients présentant des symptômes associés à une carence en testostérone ou en cas d'échec du traitement par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE5)<sup>41</sup>.

### Examens spécialisés

Les examens spécialisés, notamment la vérification de la tumescence pénienne nocturne (TPN) et l'échographie avec Doppler du pénis (EDP), sont rarement nécessaires dans l'évaluation de routine des patients atteints de DE. Ces tests peuvent être utilisés pour distinguer les causes organiques et non organiques de la DE lorsque les antécédents du patient sont contradictoires et dans les cas médico-légaux. La TPN estime la rigidité pénienne nocturne<sup>42</sup> et l'EDP mesure le flux artériel entrant (afin de repérer toute insuffisance artérielle) et le débit veineux sortant (afin de repérer toute fuite veineuse) après l'injection d'une substance vasoactive<sup>43</sup>. Les deux examens fournissent peu d'information pratique au-delà de ce qui peut être obtenu d'une anamnèse détaillée et ne doivent être prescrits que dans de rares cas par des spécialistes en médecine sexuelle.

## Options thérapeutiques

### Vue d'ensemble

Au Canada, dans la grande majorité des cas de DE, ce sont les médecins de soins primaires qui repèrent et examinent les cas de DE et amorcent de manière appropriée les traitements de première intention chez ces patients. Dans le modèle contemporain de soins de la DE, on oriente les patients vers un urologue après l'échec du traitement de première intention, car les traitements de deuxième intention peuvent se trouver hors de la sphère de connaissances des

médecins de soins primaires<sup>44</sup>. On préconisera un modèle de décision partagée, centré sur le patient, au moment de discuter des options de traitement avec le patient et sa ou son partenaire. La prise en charge de la DE suit généralement une progression par étapes, des mesures conservatrices aux inhibiteurs de la PDE5 (iPDE5) de première intention, en passant par les options de traitement de deuxième et troisième intentions; cependant, des facteurs précis liés au patient et les attentes de ce dernier peuvent influencer sur les décisions concernant le traitement et la progression par étapes d'une option thérapeutique à l'autre (figure 1).

### Options conservatrices de traitement

Des mesures conservatrices doivent être proposées et continuellement abordées avec tous les patients atteints de DE, en particulier si des comorbidités ou des habitudes de vie ont un impact négatif sur la fonction érectile<sup>45</sup>. Ces mesures incluent l'exercice/l'activité physique<sup>46</sup>, l'abandon du tabac<sup>47</sup>, une baisse de la consommation d'alcool<sup>47</sup> et de cannabis<sup>48</sup> et des changements à l'alimentation. En outre, des études limitées<sup>49-51</sup> ont évalué la L-arginine et la citrulline, substrats de l'oxyde nitrique synthase, mais d'autres travaux de recherche de confirmation sont requis avant qu'on puisse recommander leur emploi contre la DE.

Les cliniciens devraient envisager d'orienter rapidement les patients atteints de DE vers des services de counseling en matière de sexualité, en particulier lorsqu'ils soupçonnent la

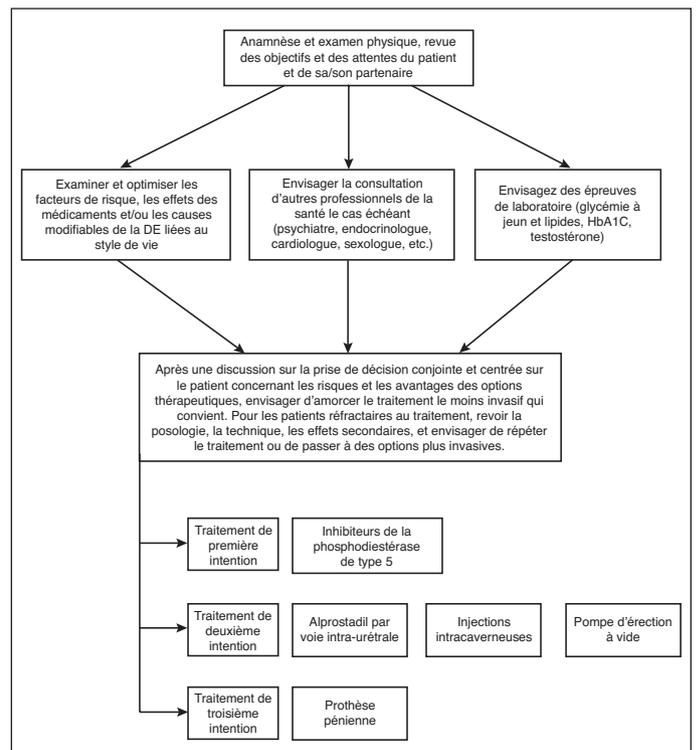


Fig 1. Résumé de la prise en charge de la dysfonction érectile.

Tableau 3. Examen physique en présence de dysfonction érectile

Domaine	Facteurs à évaluer
Général	Pression sanguine, habitus corporel, virilisation, humeur, gynécomastie
Pénis et aine	Longueur et circonférence du pénis, présence de plaques péniennes, phimosis, delta frénulaire, sténose du méat, qualité des poulx fémoraux
Testicules	Volume et consistance

présence d'une composante psychogène<sup>4,52,53</sup>. Ce counseling peut constituer un complément utile à la prise en charge par des médicaments et améliorer la satisfaction des relations et la fonction sexuelle générale<sup>54</sup>.

### Thérapie par ondes de choc de faible intensité

La thérapie par ondes de choc de faible intensité est une option thérapeutique proposée aux patients atteints de DE légère à modérée. Elle est administrée par une sonde émettant des ondes de choc vers différentes parties du pénis lors de multiples séances. On croit que cette thérapie agit en provoquant une angiogenèse par l'activation d'un facteur de croissance<sup>55</sup> et l'induction d'une régénération des fibres nerveuses<sup>56</sup>, inversant ainsi les processus physiopathologiques de manière à améliorer la fonction érectile. Bien qu'elle soit largement offerte dans de nombreux centres au Canada, souvent par des professionnels de la santé autres que des urologues, la thérapie par ondes de choc n'est pas approuvée par Santé Canada ni la FDA pour son utilisation clinique dans la DE. L'utilisation clinique de cette thérapie pour traiter la DE est abordée dans la section couvrant les principales recommandations cliniques du présent guide de pratique.

## Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE5) sont une classe d'agents pris par voie orale qui facilitent l'érection du pénis en favorisant le relâchement des muscles lisses vasculaires et caverneux en réponse à une stimulation sexuelle<sup>57</sup>. Les iPDE5 approuvés par Santé Canada comprennent le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil. Chaque médicament possède des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques uniques<sup>58</sup> (tableau 4). Avant d'amorcer le traitement par iPDE5, il faut informer les patients des effets secondaires potentiels, notamment les céphalées, les bouffées vasomotrices, la dyspepsie et la congestion nasale, rapportés avec les trois médicaments, les altérations de la vision des couleurs (sildénafil et vardénafil) et les myalgies (tadalafil) étant plus spécifiques au médicament<sup>58,59</sup>. Les contre-indications absolues aux iPDE5 sont l'utilisation intermittente ou régulière de nitroglycérine ou de nitrates organiques et l'hypersensibilité à l'un des composants du comprimé<sup>58</sup>. Si la réponse aux iPDE5 est insatisfaisante, vérifier d'abord que le patient utilise correctement le médicament et ajuster la dose si nécessaire<sup>60</sup>.

Le groupe d'experts recommande fortement les iPDE5 comme traitement pharmacologique de première intention pour la DE, étant donné leur efficacité clinique impressionnante et leur excellent profil d'innocuité chez un large

**Tableau 4. Comparaison des propriétés des inhibiteurs de la PDE5**

Propriété	Sildénafil	Tadalafil	Vardénafil
>T <sub>max</sub>	30-120 minutes (médiane : 60 minutes)	30-360 minutes (médiane : 120 minutes)	30-120 minutes (médiane : 60 minutes)
t <sub>1/2</sub>	4 heures	17,5 heures	4 heures
Absorption	Les repas riches en gras entraînent un retard moyen de 60 minutes de la T <sub>max</sub>	Non affectée par la nourriture	Les repas riches en gras entraînent une réduction de la C <sub>max</sub>
Doses offertes	25 mg, 50 mg, 100 mg au besoin	2,5 mg, 5 mg par jour	Comprimé à 10 mg à dissolution orale
Dose maximale	100 mg par jour	5 mg, 10 mg, 20 mg au besoin 20 mg par jour	2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg au besoin 20 mg par jour
Efficacité	Les inhibiteurs de la PDE5 offrent tous une efficacité similaire		
Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires dans les cas suivants :	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients &gt; 65 ans</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> <li>– Insuffisance rénale (ClCr &lt; 30 mL/min)</li> <li>– Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que le ritonavir et l'érythromycine</li> <li>– Utilisation concomitante de la cimétidine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients &gt; 65 ans</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> <li>– Insuffisance rénale (ClCr &lt; 30 mL/min)</li> <li>– Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que le ritonavir et l'érythromycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients &gt; 65 ans</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> <li>– Insuffisance rénale (ClCr &lt; 30 mL/min)</li> <li>– Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que le ritonavir et l'érythromycine</li> </ul>
Contre-indications	Tout patient utilisant des nitrates organiques de façon régulière ou intermittente Hypersensibilité connue à l'un des composants du comprimé		
Effets secondaires (les cinq plus fréquents par ordre de fréquence par rapport au placebo)	Céphalées, bouffées vasomotrices, dyspepsie, congestion nasale, altération de la vision des couleurs	Céphalées, dyspepsie, douleurs dorsales, myalgie, congestion nasale	Céphalées, bouffées vasomotrices, rhinite, dyspepsie, sinusite

Veuillez consulter les monographies des différents produits pour plus d'informations. D'après les références 44 et 58. ClCr = clairance de la créatinine

éventail de patients. Une étude systématique complète réalisée par Yuan et ses collègues<sup>61</sup> rapporte une amélioration moyenne cliniquement significative du score IIEF-EF de 6,03 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 5,38; 6,68) avec le sildénafil (12 essais cliniques avec répartition aléatoire [ECRA], 3404 patients), de 8,07 (IC à 95 % : 7,18; 8,96) avec le tadalafil (huit ECRA, 1877 patients), et de 7,05 (IC à 95 % : 5,60; 8,50) avec le vardénafil (six ECRA, 1151 patients). Ces médicaments présentent également un solide profil d'innocuité, l'estimation de l'effet pour le risque relatif de manifestations indésirables graves étant de 1,38 (IC à 95 % : 0,67; 2,83) pour le sildénafil (10 ECRA, 2 431 patients), de 1,46 (IC à 95 % : 0,63; 3,37) pour le tadalafil (huit ECRA, 1 967 patients) et de 1,49 (IC à 95 % : 0,79; 2,83) pour le vardénafil (10 ECRA, 3 628 patients) par rapport au placebo. Autrement dit, en tenant compte des risques de base dans les études incluses, sur 1000 patients prenant le médicament, en moyenne, huit subiront une manifestation indésirable grave avec le sildénafil, sept, avec le tadalafil et huit, avec le vardénafil.

### Alprostadil par voie intra-urétrale

L'alprostadil par voie intra-urétrale, connu sous le nom de MUSE<sup>MC</sup> (pour *Medicated Urethral System for Erection*), est une option de deuxième intention pour traiter la DE. Cet agent est efficace chez certains patients, mais n'a pas réussi à gagner une part de marché importante en raison de son efficacité sous-optimale et des douleurs urétrales<sup>62</sup>. Pour améliorer l'efficacité, on conseille de procéder à un essai en cabinet avec ajustement posologique<sup>63</sup>. Comme ce traitement ne nécessite pas d'injection, certains patients la préfèrent à l'injection intracaverneuse (IIC)<sup>64</sup>.

### Pompe d'érection à vide

Les pompes à érection consistent en une chambre cylindrique dans laquelle on insère le pénis, jumelée à une pompe manuelle ou mécanique pour générer un vide. La pression négative générée favorise l'entrée de sang dans le pénis, sang qui est piégé par un anneau de constriction placé à la base du pénis et qu'on peut garder en place sans danger pendant au plus 30 minutes<sup>65</sup>. Compte tenu de la mécanique en cause, ce dispositif est considéré comme un moyen plus encombrant et plus laborieux d'obtenir une érection. Cependant, 90 % des patients parviendront à une érection fonctionnelle avec la pratique et avec de bonnes instructions<sup>66</sup>. La pompe à vide peut être associée à un engourdissement du pénis, à des douleurs, à des ecchymoses et à une éjaculation douloureuse. Elle n'a pas de contre-indications absolues, ce qui en fait une option raisonnable pour ceux qui ne peuvent pas tolérer d'autres options médicales ou chirurgicales ou présentent des contre-indications à ces autres options.

### Injection intracaverneuse

L'injection intracaverneuse (IIC) a été le premier traitement pharmacologique sur le marché pour traiter la DE et consiste à administrer des agents vasoactifs directement dans les corps caverneux avant les rapports sexuels. L'alprostadil en monothérapie s'est révélé très efficace et généralement bien toléré, jusqu'à 94 % des patients arrivant à obtenir une érection suffisante pour un rapport sexuel<sup>67</sup>. Les effets secondaires comprennent la douleur au point d'injection, les ecchymoses péniennes, la douleur pénienne, la cicatrisation/courbure du pénis et le priapisme. Même s'il n'est pas approuvé par Santé Canada, le traitement qu'on appelle souvent « Trimix », association de papavérine, de phentolamine et d'alprostadil, s'est révélé encore plus efficace que l'alprostadil en monothérapie, tout en étant lié à un profil d'effets secondaires acceptable et à une douleur pénienne moindre<sup>68</sup>. Avant de prescrire des IIC, il faut s'assurer que les patients ou leurs partenaires ont la dextérité manuelle nécessaire pour préparer et effectuer l'injection. Une séance d'enseignement est conseillée pour garantir une technique d'injection et un ajustement de la dose appropriés<sup>69</sup>.

### Prothèse pénienne

S'il n'est pas nécessaire d'essayer toutes les options non chirurgicales avant d'envisager la pose d'une prothèse pénienne, il faut au moins en discuter avec le patient avant d'envisager une intervention chirurgicale. Il existe deux types de prothèses, malléable et gonflable, et toutes deux sont implantées chirurgicalement dans les corps caverneux pour permettre au patient de retrouver une rigidité pénienne. La présence d'une courbure pénienne cliniquement significative, qui peut n'être évidente que pendant l'activation du dispositif, doit être discutée en préopératoire et corrigée chirurgicalement au moment de l'implantation du dispositif. Les taux de satisfaction sont élevés, tant pour les patients n'ayant jamais reçu d'implant que pour ceux qui subissent une révision chirurgicale d'un dispositif existant<sup>70</sup>. Les patients qui envisagent de se faire poser une prothèse pénienne doivent savoir que la longueur postopératoire du pénis peut être affectée par une fibrose corporelle ou une prostatectomie antérieure et que le gland restera flasque après l'implantation<sup>71</sup>. Les dispositifs gonflables peuvent présenter des défaillances mécaniques au fil du temps, mais près de 50 % d'entre eux sont encore fonctionnels après 20 ans d'utilisation<sup>72</sup>. Les complications tardives, rares, mais graves, comprennent l'infection ou l'érosion du dispositif, qui, dans certains cas, peuvent entraîner une DE réfractaire et permanente.

## Recommandations cliniques fondées sur le système GRADE

### Sommaire des recommandations (tableau 5)

#### 1. Chez les patients atteints de DE, faut-il préférer le tadalafil à prise quotidienne au tadalafil pris au besoin?

Selon les données probantes à sa disposition, le groupe d'experts **recommande sous certaines conditions** de ne pas prescrire de préférence le tadalafil à prise quotidienne plutôt que le tadalafil au besoin aux patients atteints de DE. Cela dit, certains facteurs liés au patient peuvent influencer sur le choix de ce dernier.

Le groupe d'experts a passé en revue huit ECRA<sup>73-80</sup> comparant l'amélioration de la fonction érectile avec le tadalafil au besoin (n = 749) et le tadalafil à prise quotidienne (n = 749) sur une période de suivi de 8 à 12 semaines. La méta-analyse montre une augmentation moyenne du score IIEF-EF de 0,8 (IC à 95 % : -0,32; 1,93), en faveur du tadalafil à prise quotidienne, avec des données probantes de certitude modérée. Cette mince différence n'est pas cliniquement significative. De plus, des analyses groupées de 17 essais contrôlés par placebo sur le tadalafil au besoin et de quatre essais contrôlés par placebo sur le tadalafil à prise quotidienne ont montré que les deux schémas thérapeutiques ont une efficacité similaire dans un large éventail de sous-groupes cliniques<sup>81</sup>. D'après les données des ECRA, il n'y a pratiquement aucune différence significative entre les deux schémas posologiques en ce qui concerne les effets secondaires ou les taux d'abandon du traitement.

#### Facteurs liés au patient influant sur la préférence pour la dose quotidienne

Bien que l'efficacité du traitement et les profils d'effets secondaires soient très similaires entre le tadalafil au besoin et le tadalafil à prise quotidienne, certains facteurs liés au patient doivent être pris en compte au moment de choisir le schéma d'administration. De nombreuses études ont montré que le tadalafil à prise quotidienne augmente la spontanéité sexuelle, améliore la confiance en soi sur le plan sexuel, et est associé à une inquiétude moindre concernant le moment de la prise du médicament et l'anxiété connexe qui peut être ressentie chez certains patients prenant le tadalafil au besoin<sup>76,79,82</sup>. Une étude menée par Conaglen et ses collègues a révélé que les partenaires féminines préféraient la prise quotidienne aux schémas au besoin<sup>83</sup>. Chez les patients présentant en concomitance des symptômes des voies urinaires inférieures, le tadalafil à prise quotidienne (5 mg) est une option thérapeutique approuvée et on a montré qu'il diminuait les scores des symptômes de manière significativement plus importante que la dose au besoin<sup>78</sup>. De plus, le tadalafil à prise quotidienne peut avoir un meilleur rapport coût-efficacité que la prise au besoin, selon la fréquence d'utilisation et selon que la dose requise pour obtenir une érection adéquate est faible (2,5 mg) ou élevée (5 mg).

#### 2. Chez les patients atteints de DE, vaut-il mieux utiliser la thérapie par ondes de choc de faible intensité que de ne pas traiter?

Selon les données probantes à sa disposition, le groupe d'experts **recommande sous conditions de ne pas** utiliser pour le moment la thérapie par ondes de choc de faible intensité comme traitement pour la DE.

Le groupe d'experts a passé en revue sept ECRA<sup>84-90</sup> comparant l'amélioration de la fonction érectile chez des patients traités par ondes de choc de faible intensité (n = 293) ou par

**Tableau 5. Guide de pratique de l'AUC sur la dysfonction érectile : résumé des recommandations**

<b>1. Chez les patients atteints de DE, faut-il préférer le tadalafil à prise quotidienne au tadalafil pris au besoin?</b>	
Nous déconseillons l'utilisation préférentielle du tadalafil à prise quotidienne plutôt que du tadalafil au besoin pour les patients atteints de DE	Recommandation sous conditions, données probantes de faible certitude
<b>2. Chez les patients atteints de DE, vaut-il mieux utiliser la thérapie par ondes de choc de faible intensité que de ne pas traiter?</b>	
Nous déconseillons la thérapie par ondes de choc de faible intensité chez les patients atteints de DE	Recommandation sous conditions, données probantes de faible certitude
<b>3. Chez les patients atteints de DE avec des taux de testostérone correspondant à un hypogonadisme, vaut-il mieux prescrire une monothérapie de substitution de la testostérone que de ne pas traiter?</b>	
Nous déconseillons d'utiliser la testostérone en monothérapie chez les patients atteints de DE présentant des taux de testostérone correspondant à un hypogonadisme	Recommandation sous conditions, données probantes de faible certitude
<b>4. Chez les patients atteints de DE, l'augmentation de l'activité physique améliore-t-elle la fonction érectile?</b>	
Nous suggérons aux patients atteints de DE d'augmenter leur niveau d'activité physique	Recommandation sous conditions, données probantes de faible certitude
<b>5. Chez les patients atteints de DE après une prostatectomie, vaut-il mieux prescrire une rééducation érectile avec prise régulière d'un iPDE5 plutôt que de ne pas traiter?</b>	
Nous déconseillons d'utiliser un iPDE5 à prise régulière pour la rééducation érectile chez les patients atteints de DE après une prostatectomie	Recommandation sous conditions, données probantes de faible certitude

un traitement placebo (n = 202). Les études comportaient différents protocoles de traitement (appareils à ondes de choc, niveaux d'énergie, durée du traitement et calendrier des traitements), divers traitements placebo, un calendrier de suivi irrégulier, un suivi court et des paramètres variables, ce qui entraîne une hétérogénéité importante entre les études. Le regroupement des résultats des sept ECRA montre une augmentation moyenne du score IIEF-EF de 4,08 (IC à 95 % : 1,57; 6,58) avec des données probantes de très faible certitude, étant donné que trois essais<sup>84,86,90</sup> présentent un risque élevé de biais. Si ces trois études sont retirées, le regroupement des résultats des quatre études restantes donne lieu à une augmentation moyenne du score IIEF-EF de 2,07 (IC à 95 % : 0,19; 3,96) avec des données probantes de certitude modérée. Compte tenu de la qualité des données probantes, le groupe d'experts a davantage confiance dans ce dernier résultat, indiquant que la thérapie par ondes de choc est peu susceptible d'entraîner une amélioration clinique notable de la fonction érectile.

Fojecki et ses collègues<sup>88</sup> ont recueilli des données sur la qualité de vie à l'aide du questionnaire SQoL-M (Sexual Quality of Life for Men)<sup>91</sup> dans leur étude portant sur 118 patients. Étant donné qu'il s'agissait d'une étude avec permutation, le groupe recevant le traitement placebo avait aussi reçu 5 traitements par ondes de choc, contre 10 dans le groupe de traitement, au bout de 18 semaines, lorsque le SQoL-M a été réadministré après le début de l'étude. Le groupe sous thérapie par ondes de choc affichait un score de 2,1 points plus élevé (IC à 95 % : -7,9; 12,1) que le groupe recevant le traitement placebo avec des données probantes de très faible certitude, indiquant qu'il n'y a pas d'amélioration significative de la qualité de vie sexuelle avec 10 ou 5 traitements par ondes de choc.

On croit que la thérapie par ondes de choc de faible intensité est une intervention sans danger n'entraînant presque aucun effet indésirable à court terme<sup>92,93</sup>, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la possibilité d'effets indésirables à plus long terme.

### ***Inquiétudes liées à l'introduction de la thérapie par ondes de choc dans le cadre des soins de santé au Canada***

Compte tenu des effets négligeables sur la fonction érectile, de l'incertitude quant aux données probantes et aux effets à long terme, et des préoccupations concernant le rapport coût-efficacité, l'équité et la possibilité d'offrir ce traitement dans le contexte des soins de santé au Canada, le groupe d'experts a décidé de recommander sous conditions de ne pas utiliser pour le moment la thérapie par ondes de choc pour le traitement de la DE. D'autres ECRA dotés de la puissance statistique requise et axés sur la sécurité des patients, et des efforts supplémentaires pour définir la dose, le type d'appareil et les populations de patients les plus susceptibles d'en bénéficier sont nécessaires. De plus,

l'efficacité clinique à plus long terme doit être établie avec des protocoles validés et normalisés avant que cette modalité ne soit offerte aux hommes atteints de DE en dehors d'un essai clinique.

### **3. Chez les patients atteints de DE avec des taux de testostérone correspondant à un hypogonadisme, vaut-il mieux prescrire une monothérapie de substitution de la testostérone que de ne pas traiter?**

Selon les données probantes à sa disposition, le groupe d'experts **recommande sous conditions** de ne pas utiliser la testostérone en monothérapie pour améliorer la fonction érectile chez les patients dont les taux de testostérone correspondent à un hypogonadisme.

La substitution de la testostérone est la pierre angulaire du traitement des patients présentant un taux de testostérone correspondant à un hypogonadisme et des symptômes correspondant au syndrome de déficience en testostérone (SDT), comme le soulignent d'autres lignes directrices cliniques<sup>94</sup>. Les patients qui commencent un traitement de substitution de la testostérone doivent être informés à la fois des avantages et des risques du traitement, y compris les effets secondaires et les manifestations indésirables graves. Le traitement de substitution de la testostérone améliore la fonction sexuelle globale et la qualité de vie sexuelle des patients atteints de SDT<sup>95</sup>, mais le groupe d'experts a voulu répondre à la question précise de savoir si le traitement par la testostérone seule améliorerait la fonction érectile chez les patients ayant de faibles taux de testostérone.

Le groupe d'experts a passé en revue six ECRA<sup>96-101</sup> qui ont réparti de manière aléatoire des patients atteints d'hypogonadisme et de DE pour qu'ils reçoivent un traitement de substitution de la testostérone (n = 457) ou un placebo (n = 459) et a comparé l'amélioration de la fonction érectile entre ces deux groupes. La période de suivi dans ces études était de 3 à 12 mois. Le taux de testostérone requis au départ pour pouvoir être admis aux études variait (de < 8 à < 15 nmol/L) et il y avait une certaine hétérogénéité dans les schémas de substitution de la testostérone utilisés, quatre études utilisant un gel de testostérone à 50 mg/jour<sup>97,98,100,101</sup>, une étude, un timbre de testostérone à 50 mg/jour<sup>96</sup>, et une étude, l'undécanoate de testostérone à 1000 mg/12 semaines par voie intramusculaire (IM)<sup>99</sup>. De plus, les taux de testostérone n'étaient pas systématiquement rapportés à la fin de ces études. Malgré l'hétérogénéité et les considérations méthodologiques, ces six ECRA ont été choisis, car ils présentaient le moins de risque de biais parmi tous les ECRA publiés sur ce sujet. Notre méta-analyse fait ressortir une augmentation moyenne du score IIEF-EF de 2,65 (IC à 95 % : 0,81; 4,48) avec le traitement de substitution de la testostérone par rapport au placebo avec des données probantes de certitude modérée, ce qui indique

que le traitement de substitution de la testostérone à lui seul n'entraîne probablement pas une amélioration cliniquement significative de la fonction érectile dans cette population de patients. Ces résultats sont similaires à ceux de la méta-analyse menée par Corona et ses collègues, qui comprenait six études incluant uniquement des participants dont le taux de testostérone de départ était inférieur à 8 nmol/L<sup>95</sup>. Dans cette méta-analyse, l'augmentation moyenne du score IIEF-EF est de 2,95 (IC à 95 % : 1,86; 4,03), ce qui reste inférieur à la DMCP.

#### **Double traitement par inhibition de la PDE5 et substitution de la testostérone**

Les données actuelles n'étaient pas l'utilisation de la testostérone en monothérapie pour le traitement de la DE chez les patients ayant des taux de testostérone correspondant à l'hypogonadisme, mais certaines données soutiennent son utilisation en tant que thérapie d'association de sauvetage chez les patients signalant l'échec d'un traitement par iPDE5. De nombreux essais non contrôlés ont montré des résultats prometteurs, en particulier chez les patients présentant des taux de testostérone plus faibles. Cependant, le degré d'amélioration de la fonction érectile n'est pas aussi marqué dans les essais contrôlés<sup>102,103</sup>. Trois ECRA<sup>104-106</sup> ont réparti de façon aléatoire 326 patients qui n'avaient pas répondu à un traitement par iPDE5 et présentant des taux de testostérone faibles ou normaux-faibles de manière à recevoir un traitement d'association par iPDE5 et testostérone ou un traitement par iPDE5 auquel on a ajouté un placebo sur une période de suivi allant de 4 à 16 semaines. La méta-analyse de ces trois essais a montré une augmentation moyenne du score IIEF-EF de 1,68 (IC à 95 % : 0,30; 3,07) en faveur du traitement d'association, avec des données probantes de faible certitude. Compte tenu de cette incertitude, des essais contrôlés dotés d'une puissance statistique suffisante avec un suivi plus long sont nécessaires pour répondre définitivement à cette question.

#### **4. Chez les patients atteints de DE, l'augmentation de l'activité physique améliore-t-elle la fonction érectile?**

Selon les données probantes à sa disposition, le groupe d'experts **recommande sous conditions** que les patients augmentent leur niveau d'activité physique pour améliorer leur fonction érectile.

Le groupe d'experts a passé en revue cinq ECRA<sup>107-111</sup> comparant l'amélioration de la fonction érectile entre les patients qui maintiennent leur niveau d'activité physique habituel (n = 149) et ceux qui augmentent leur niveau d'activité physique (n = 217) sur une période de suivi allant de 2 à 24 mois. En plus de la DE, les participants de ces ECRA étaient aussi atteints d'obésité<sup>107</sup>, de maladie cardiaque ischémique<sup>108</sup>, d'hypertension<sup>109</sup> et d'un syndrome métabolique<sup>111</sup>. Dans deux études, les groupes d'intervention et de

contrôle étaient traités par des iPDE5 selon le protocole de l'étude<sup>110,111</sup>. L'activité physique exacte prescrite et les programmes d'exercice différaient d'un essai à l'autre, mais l'objectif de chaque essai était d'augmenter la tolérance à l'exercice par un entraînement aérobique et/ou de musculation. La méta-analyse montre une hausse moyenne du score IIEF-EF de 3,77 (IC à 95 % : 2,04; 5,50), favorisant une augmentation du niveau d'activité physique, avec des données probantes de faible certitude. Même si l'amélioration du score IIEF-EF se situe à la limite de la signification clinique, l'innocuité, le coût relativement faible, la grande accessibilité et l'acceptabilité de l'activité physique dans la population générale ont incité le groupe d'experts à recommander sous conditions une augmentation du niveau d'activité physique dans la population atteinte de DE. Il existe une corrélation linéaire entre l'activité physique et l'état de santé général, et l'activité physique régulière est une stratégie de prévention primaire et secondaire éprouvée contre de nombreuses pathologies, dont beaucoup sont également associées à la DE<sup>112</sup>.

#### **5. Chez les patients atteints de DE après une prostatectomie, vaut-il mieux prescrire une rééducation érectile avec prise régulière d'un iPDE5 plutôt que de ne pas traiter?**

Selon les données probantes à sa disposition, le groupe d'experts **recommande sous conditions de ne pas** procéder à une rééducation érectile avec prise régulière d'un iPDE5 après une prostatectomie radicale (PR).

La dysfonction sexuelle est un problème important qui affecte les survivants d'un cancer de la prostate qui subissent un traitement localisé, la grande majorité des patients ressentant un certain impact fonctionnel après le traitement malgré les progrès des techniques chirurgicales. Le rétablissement de la fonction érectile dépend à la fois du traitement et de facteurs liés au patient, et un sous-ensemble de patients ne retrouvera pas sa fonction érectile<sup>19,113</sup>. La rééducation érectile consiste à utiliser des interventions pour favoriser le rétablissement naturel de la fonction érectile après une atteinte au mécanisme sous-jacent, ce qui se produit après une PR, une radiothérapie externe, une curiethérapie et d'autres traitements localisés du cancer de la prostate. Même si l'utilité de la rééducation érectile et les moyens utilisés pour y parvenir sont matière à controverse<sup>114</sup>, la plupart des études portent sur la prise régulière d'iPDE5 sur des périodes variables avant et après la PR.

Dans la population ayant subi une prostatectomie, le groupe d'experts a passé en revue cinq ECRA<sup>80,115-118</sup> qui ont réparti de manière aléatoire les patients pour qu'ils reçoivent un placebo ou aucun traitement (n = 372) ou un iPDE5 à prise régulière (n = 385) et ont comparé les taux de retour de la fonction érectile. La période de suivi dans ces études était comprise entre 24 et 48 semaines. Compte tenu des problèmes méthodologiques de ces études, qui ont généré

des données probantes de très faible certitude, l'estimation regroupée de l'effet laisse entendre que sur 1000 patients traités par rééducation érectile avec prise régulière d'un iPDE5, seulement 28 patients de plus (IC à 95 % : 50 de moins, 138 de plus) ont présenté un retour de la fonction érectile par rapport au placebo, ce qui n'est pas statistiquement significatif (risque relatif [RR] : 1,11 [IC à 95 % : 0,80; 1,55]).

La qualité de vie sexuelle a été évaluée à l'aide de l'indice EPCIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite, domaine sexuel) dans l'ECRA de Montorsi sur le tadalafil à prise régulière par rapport au placebo (n = 280) et les résultats pointent vers une différence nulle ou minime par rapport au placebo après l'arrêt du traitement actif<sup>80</sup>.

Les manifestations indésirables graves et l'abandon du traitement pour quelque raison que ce soit (RR : 0,98; IC à 95 % : 0,72; 1,34) ne diffèrent pas significativement entre l'iPDE5 à prise régulière et le placebo dans les deux ECRA (n = 403) qui traitent de cette question<sup>80, 118</sup>, mais les données probantes sont de très faible certitude.

### **Rééducation érectile après une radiothérapie**

Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour permettre au groupe d'experts de formuler une recommandation concernant la rééducation érectile après un traitement par radiothérapie externe et curiethérapie pour le cancer de la prostate. Les lésions causées par le rayonnement affectent le mécanisme érectile différemment des lésions chirurgicales, les facteurs physiopathologiques conduisant à la DE étant plus cumulatifs et plus tardifs avec la radiothérapie<sup>119</sup>. Malgré cela, les partisans de la rééducation érectile pensent que la prise régulière d'un iPDE5 peut limiter les dommages causés par la radiothérapie dans les tissus vasculaires et caverneux. Il a été montré que la prise régulière d'un iPDE5 après une radiothérapie externe est efficace à court terme, trois ECRA<sup>120-122</sup> ayant montré une hausse cumulative du score IIEF-EF de 6,10 (IC à 95 % : 4,69; 7,52) par rapport au placebo après six semaines de traitement. Ces études n'ont pas évalué les taux de fonction érectile à plus long terme ni l'effet protecteur des iPDE5. Une petite étude portant sur 27 patients a comparé un traitement quotidien par sildénafil pris pendant six mois au moment de la curiethérapie dirigée vers la prostate (n = 14) à un placebo (n = 13); cette étude n'a pas montré d'amélioration de la fonction érectile un an et deux ans après le traitement<sup>123</sup>. Un ECRA de plus grande envergure mené par Zelefsky et ses collègues<sup>124</sup> avait un plan d'essai similaire, mais incluait des hommes ayant subi une radiothérapie et une curiethérapie. Bien que les patients ayant reçu le sildénafil à prise quotidienne pendant six mois aient obtenu des scores médians de fonction érectile plus élevés 12 mois après le traitement (26 vs 21,5, p = 0,018), le score IIEF-EF médian des deux groupes était identique, soit 25, après deux ans. Les données sont insuffisantes pour

formuler une recommandation, mais des données probantes limitées portent à croire que la prise quotidienne d'un iPDE5 au moment de la radiothérapie (externe ou curiethérapie) n'offre pas d'effets protecteurs à long terme contre toute DE future.

### **Orientations futures nécessitant un examen plus approfondi**

Au fur et à mesure que la technologie évolue et que l'on comprend mieux les processus physiopathologiques contribuant à la DE, on peut s'attendre à ce que les options thérapeutiques visant à améliorer la fonction érectile continuent de progresser. Les thérapies régénératives visent à rétablir la structure et la fonction du tissu érectile et à offrir un « remède » au processus pathologique plutôt que de simplement traiter les symptômes de la DE<sup>125</sup>. Des études précliniques et les premières études chez l'humain ont exploré des approches régénératives pour traiter la DE, telles que la thérapie par cellules souches, le plasma riche en plaquettes et les matrices de liquide amniotique. Cependant, ces options ne sont actuellement pas approuvées pour une utilisation en dehors des essais cliniques et demeurent expérimentales<sup>125,126</sup>.

#### **Thérapie par cellules souches**

Les cellules souches ont pour fonction de libérer des facteurs de croissance, des cytokines et des chimiokines par l'activité paracrine qu'elles exercent afin de favoriser la cicatrisation des plaies et la reconstruction des tissus endommagés<sup>127</sup>. Plusieurs essais de phase I à III de petite envergure menés chez l'humain ont évalué la thérapie par cellules souches pour le traitement de la DE, mais on note une grande variabilité entre les protocoles, un rapport insuffisant des manifestations indésirables et un manque de suivi à long terme<sup>128-131</sup>.

#### **Plasma riche en plaquettes**

Le plasma riche en plaquettes est un plasma sanguin autologue qui contient des concentrations supraphysiologiques de plaquettes<sup>132</sup> et de nombreux facteurs de croissance impliqués dans le rétablissement de la fonction érectile<sup>133</sup>. Les hématomes péniens sont fréquents après l'injection et le protocole d'injection et d'activation des facteurs de croissance n'est pas bien étudié ni universellement accepté. Malgré l'utilisation à grande échelle du plasma riche en plaquettes pour traiter la DE, le nombre d'études menées chez l'humain et évaluées par des pairs étayant cette thérapie régénératrice expérimentale est limité<sup>134</sup>.

## Matrices de liquide amniotique

Des membranes déshydratées d'amnios/chorion humain ont été appliquées sur des nerfs caverneux pendant la PR comme source de facteurs neurotrophiques, de facteurs de croissance, de cytokines, de protéases et d'inhibiteurs des voies inflammatoires et fibrotiques implantables<sup>125,135</sup>. Des études limitées chez l'humain ont appliqué ces greffons lors d'une PR assistée par robot avec des résultats cliniques prometteurs montrant un retour accéléré de la fonction érectile<sup>136,137</sup>. L'efficacité à long terme, les effets secondaires et les conséquences oncologiques de ces greffes sont inconnus à l'heure actuelle et doivent faire l'objet d'études futures.

## Limites et questions sans réponse

Ce guide de pratique est surtout axé sur les patients atteints de DE comme symptôme unique. Cependant, les patients présentant une DE ont souvent d'autres éléments concomitants de dysfonction sexuelle (faible libido, dysfonction orgasmique, dysfonction éjaculatoire), une maladie de La Peyronie, une déficience en testostérone, des symptômes du bas appareil urinaire/HBP, une prostatite/des douleurs pelviennes, des troubles psychologiques ou psychiatriques et d'autres problèmes médicaux (neurologiques, gastro-intestinaux) qui influent directement sur la fonction érectile et, plus largement, la qualité de vie en relation avec la fonction sexuelle. En raison de la complexité des interactions entre ces facteurs et de l'absence d'études exhaustives évaluant l'ensemble de ces facteurs, le groupe d'experts n'a pas été en mesure de formuler des recommandations sur leur impact, individuellement ou collectivement, sur le traitement de la DE. Par conséquent, les recommandations de ce guide doivent être contextualisées en fonction des antécédents du patient, des symptômes qu'il présente et des maladies qui peuvent influencer sur la fonction sexuelle dans son ensemble.

Compte tenu de la méthodologie des essais thérapeutiques sur la DE, la plupart des études référencées dans le présent guide de pratique comparent une intervention à un placebo et n'évaluent pas les traitements d'association. Les effets synergiques de traitements multiples ne sont pas spécifiquement abordés dans ce guide de pratique, mais peuvent être appropriés selon le scénario clinique.

Il est bien connu que la DMCP du score de la fonction érectile dépend de la gravité initiale de la DE, des améliorations plus importantes du score IIEF-EF étant nécessaires pour obtenir des résultats satisfaisants chez les patients présentant une DE plus grave<sup>35</sup>. De plus, la cause sous-jacente de la DE peut avoir un impact sur la réponse au traitement en fonction de son mécanisme. Compte tenu des lacunes méthodologiques liées à la collecte des données, notamment la puissance statistique insuffisante et le fait que la cause sous-jacente de la DE est souvent inconnue, la grande major-

ité des études n'effectuent pas d'analyses par sous-groupes basées sur la gravité de la DE ou sur la cause principale de la DE<sup>17</sup>. Cette limite a un impact important sur la capacité du groupe d'experts à formuler des recommandations pour des sous-groupes précis de patients atteints de DE, sur la base des articles publiés.

Le groupe d'experts a relevé plusieurs lacunes dans la documentation consacrée à l'évaluation et au traitement de la DE, notamment l'absence de paramètres liés à la qualité de vie, de résultats rapportés par les patients autres que la fonction érectile, d'évaluation de la satisfaction de la ou du partenaire et de données sur les effets néfastes (en particulier pour certains traitements). Il a donc été difficile pour le groupe d'experts de commenter certains des résultats *a priori* jugés importants lorsqu'un patient doit prendre une décision concernant le traitement de la DE. Il est à espérer que les futures études sur la DE tiendront compte de ces paramètres importants dans leur conception.

## Conclusions

Ce guide de pratique a été élaboré à l'aide de méthodes transparentes et rigoureuses afin de fournir à la communauté des soins de santé les données et les recommandations les plus récentes concernant l'évaluation et le traitement de la DE selon une perspective canadienne. Une attention particulière a été portée à la clarification des aspects les plus controversés du traitement de la DE au Canada aujourd'hui.

L'évaluation d'un patient atteint de DE nécessite une anamnèse et un examen physique suffisamment détaillés, mais ciblés pour établir les facteurs étiologiques. Les facteurs réversibles contribuant à la DE doivent être cernés et corrigés, y compris les changements positifs au style de vie qui optimisent la santé globale. Chez les patients qui demandent un traitement, il est raisonnable de commencer par des traitements conservateurs et moins effractifs et d'introduire des mesures thérapeutiques supplémentaires au besoin, par le biais d'un processus décisionnel conjoint incluant le patient et sa ou son partenaire.

**Conflits d'intérêts :** Le Dr Flannigan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Acerus; il a reçu des honoraires de conférencier et de formateur de la part de Boston Scientific et Paladin Labs; et il a participé à des essais cliniques sur l'injection d'un nouveau polymère chargé en lidocaïne pour le traitement de la douleur scrotale chronique appuyé par Sustained Therapeutics. Le Dr Patel a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Aytu Biosciences; il a été consultant pour Boston Scientific et Nestle Health; et il a donné une conférence sur la santé des hommes pour le compte de Boston Scientific et Paladin. Le Dr Krakowsky a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Acerus, Felix, Paladin, Pfizer, Sprout et Verity. Le Dr Brock a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Boston Scientific et il détient des investissements dans cette même compagnie. Le Dr Yafi a été consultant/conférencier pour Acerus, Antares Pharma, Clarus Therapeutics, Coloplast et Cynosure; il a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Coloplast, Cynosure et Promescent, et il a reçu une subvention de recherche de la part de Viome. Les autres auteurs ou réviseurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Références

1. Gratzke C, Angulo J, Chitale K *et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:445-75. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x>
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Brock G, Harper W. Erectile dysfunction. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S150-2. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.01.041>
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34871-1)
4. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001;28:269-78. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70137-3](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70137-3)
5. Vlachopoulos CV, Terentes-Prinzios DG, Iakkeimidis NK *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99-109. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903>
6. Corona G, Petrone L, Mannucci E *et al.* Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: The concept of couple sexual dysfunction. *J Androl* 2006;27:795-801. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.000638>
7. Salonia A, Castagna S, Sacca A *et al.* Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. *J Sex Med* 2012;9:2708-15. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02869.x>
8. Ewane KA, Lin HC, Wang R. Should patients with erectile dysfunction be evaluated for cardiovascular disease? *Asian J Androl* 2012;14:138-44. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.137>
9. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ *et al.* A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:108-13. <https://doi.org/10.4065/84.2.108>
10. Araujo AB, Hall SA, Ganz P *et al.* Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:350-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.058>
11. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.024>
12. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G *et al.* A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65:968-78. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.023>
13. Chew KK, Finn J, Stuckey B *et al.* Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med.* 2010;7:192-202. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01576.x>
14. Feng C, Xu YM, Barbagli G *et al.* The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2013;10:2060-8. <https://doi.org/10.1111/jsm.12181>
15. Johnson NV, Kaufman MR, Dmochowski RR *et al.* Erectile dysfunction following pelvic fracture urethral injury. *Sex Med Rev* 2018;6:114-23. <https://doi.org/10.1016/j.jsxmr.2017.06.004>
16. El-Assmy A, El-Tholoth HS, Abou-El-Ghar ME *et al.* Risk factors of erectile dysfunction and penile vascular changes after surgical repair of penile fracture. *Int J Impot Res* 2012;24:20-5. <https://doi.org/10.1038/ijir.2011.41>
17. Capogrosso P, Pozzi EP, Celentano V *et al.* Erectile recovery after radical pelvic surgery: Methodological challenges and recommendations for data reporting. *J Sex Med* 2020;17:7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.09.013>
18. Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC *et al.* The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14:1071-8. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.07.010>
19. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH *et al.* Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209978>
20. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J *et al.* Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: A systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013;67:32-45. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12044>
21. Li HJ, Kang DY. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A meta-analysis. *World J Urol* 2016;34:1009-17. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1720-3>
22. Chevret M, Jaudinot E, Sullivan K *et al.* Impact of erectile dysfunction (ED) on sexual life of female partners: Assessment with the Index of Sexual Life (ISL) questionnaire. *J Sex Marital Ther* 2004;30:157-72. <https://doi.org/10.1080/00926230490262366>
23. Korfage IJ, Pluijms S, Roobol M *et al.* Erectile dysfunction and mental health in a general population of older men. *J Sex Med* 2009;6:505-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01111.x>
24. Colson MH. Couple, ways of couples coping, and erectile dysfunction. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:129-34. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.10.034>
25. Fisher WA, Eardley I, McCabe M *et al.* Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples II: Association of female partner characteristics with male partner ED treatment seeking and phosphodiesterase type 5 inhibitor utilization. *J Sex Med.* 2009;6:3111-24. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01432.x>
26. Li H, Gao T, Wang R. The role of the sexual partner in managing erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2016;13:168-77. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.315>
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.A>
28. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J *et al.* GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R *et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
30. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
31. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J *et al.* GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2089>
32. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N *et al.* GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:158-72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>
33. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD *et al.* GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:173-83. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>
34. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N, 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): A state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-44. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900857>
35. Rosen RC, Allen KR, Ni X *et al.* Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol* 2011;60:1010-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.053>
36. Park BY, Wilson G, Berger J *et al.* Is internet pornography causing sexual dysfunctions? A review with clinical reports. *Behav Sci (Basel)* 2016;6. <https://doi.org/10.3390/bs6030017>
37. Grubbs JB, Gola M. Is pornography use related to erectile functioning? Results from cross-sectional and latent growth curve analyses. *J Sex Med* 2019;16:111-25. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.11.004>
38. Landripet I, Stulhofer A. Is pornography use associated with sexual difficulties and dysfunctions among younger heterosexual men? *J Sex Med* 2015;12:1136-9. <https://doi.org/10.1111/jsm.12853>
39. Montorsi F, Aidaikan G, Becher E *et al.* Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010;7:3572-88. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x>
40. Coyne K, Mandalia S, McCullough S *et al.* The International Index of Erectile Function: Development of an adapted tool for use in HIV-positive men who have sex with men. *J Sex Med* 2010;7:769-74. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01579.x>
41. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:108-10. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02734.x>
42. Elhanbly S, Elkholy A. Nocturnal penile erections: The role of RigiScan in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:3219-26. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02954.x>
43. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G *et al.* Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: Standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013;10:120-9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x>
44. Bella AJ, Lee JC, Carrier S *et al.* 2015 CUA Practice guidelines for erectile dysfunction. *Can Urol Assoc J* 2015;9:23-9. <https://doi.org/10.5489/auaj.2699>
45. Burnett AL, Nehra A, Breau RH *et al.* Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018;200:633-41. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
46. Silva AB, Sousa N, Azevedo LF *et al.* Physical activity and exercise for erectile dysfunction: Systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;51:1419-24. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096418>
47. Allen MS, Walter EE. Health-related lifestyle factors and sexual dysfunction: A meta-analysis of population-based research. *J Sex Med* 2018;15:458-75. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.02.008>
48. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B *et al.* Relationship between cannabis use and erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health* 2019;13:1557988319892464. <https://doi.org/10.1177/1557988319892464>

49. Rhim HC, Kim MS, Park YJ et al. The potential role of arginine supplements on erectile dysfunction: A systemic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2019;16:223-34. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.12.002>
50. El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A. Daily oral L-arginine plus tadalafil in diabetic patients with erectile dysfunction: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *J Sex Med* 2019;16:1390-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.009>
51. El-Wakeel LM, Fouad FA, Saleem MD et al. Efficacy and tolerability of sildenafil/L-arginine combination relative to sildenafil alone in patients with organic erectile dysfunction. *Andrology* 2020;8:143-7. <https://doi.org/10.1111/andr.12671>
52. Andersson E, Walén C, Hallberg J et al. A randomized controlled trial of guided internet-delivered cognitive behavioral therapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8:2800-9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02391.x>
53. Titta M, Tavolini IM, Dal Moro F et al. Sexual counseling improved erectile rehabilitation after non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy or cystectomy—results of a randomized prospective study. *J Sex Med* 2006;3:267-73. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00219.x>
54. Banner LL, Anderson RU. Integrated sildenafil and cognitive-behavior sex therapy for psychogenic erectile dysfunction: a pilot study. *J Sex Med* 2007;4:1117-25. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00535.x>
55. Qiu X, Lin G, Xin Z et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med* 2013;10:738-46. <https://doi.org/10.1111/jsm.12024>
56. Campbell JD, Burnett AL. Neuroprotective and nerve-regenerative approaches for treatment of erectile dysfunction after cavernous nerve injury. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/ijms18081794>
57. Goldenberg MM. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of male erectile dysfunction. *Clin Ther* 1998;20:1033-48. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80103-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80103-3)
58. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *P T* 2013;38:407-19.
59. Doggrel S. Do vardenafil and tadalafil have advantages over sildenafil in the treatment of erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2007;19:281-95. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901525>
60. Park NC, Kim TN, Park HJ. Treatment strategy for non-responders to PDE5 inhibitors. *World J Mens Health* 2013;31:31-5. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2013.31.1.31>
61. Yuan J, Zhang R, Yang Z et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:902-12. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.01.012>
62. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998;160:2041-6. <https://doi.org/10.1097/00005392-199812010-00028>
63. Guay AT, Perez JB, Velasquez E et al. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urol* 2000;38:671-6. <https://doi.org/10.1159/000020360>
64. Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M et al. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD001784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001784.pub2>
65. Bosshardt RJ, Farwaker R, Sikora R et al. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. *Br J Urol* 1995;75:786-91. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07392.x>
66. Witherington R. Vacuum constriction device for management of erectile impotence. *J Urol* 1989;141:320-2. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40752-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40752-x)
67. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:873-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199604043341401>
68. Govier FE, McClure RD, Weissman RM et al. Experience with triple-drug therapy in a pharmacological erection program. *J Urol* 1993;150:1822-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35905-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35905-0)
69. Domes T, Chung E, DeYoung L et al. Clinical outcomes of intracavernosal injection in postprostatectomy patients: A single-center experience. *Urology* 2012;79:150-5. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2011.09.009>
70. Lledo-García E, Jara-Roscon J, Moncada Iribarren I et al. Penile prosthesis first and replacement surgeries: Analysis of patient and partner satisfaction. *J Sex Med* 2015;12:1646-53. <https://doi.org/10.1111/jsm.12932>
71. Bennett N, Henry G, Karpman E et al. Inflatable penile prosthesis implant length with baseline characteristic correlations: preliminary analysis of the PROPPER study. *Transl Androl Urol* 2017;6:1167-74. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.01>
72. Chierigo F, Capogrosso P, Deho F et al. Long-term followup after penile prosthesis implantation—survival and quality of life outcomes. *J Sex Med* 2019;16:1827-33. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.08.001>
73. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:415-25; discussion 25-7. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20360.x>
74. Ciammella P, Badellino S, Botticella A et al. 7012 Evaluation of the efficacy and safety of tadalafil 20 mg on demand vs. tadalafil 5 mg once a day in the treatment of erectile dysfunction following curative radiotherapy for prostatic carcinoma: Preliminary results of a randomized, phase 2 trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:410. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(09\)71390-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6349(09)71390-4)
75. Ricardi U, Gontero P, Ciammella P et al. Efficacy and safety of tadalafil 20 mg on demand vs. tadalafil 5 mg once a day in the treatment of post-radiotherapy erectile dysfunction in prostate cancer men: A randomized, phase 2 trial. *J Sex Med* 2010;7:2851-9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01890.x>
76. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED et al. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:1418-29. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02667.x>
77. Jamshidian H, Borhan A, Kooraki S et al. Evaluation of the efficacy of once-daily use of tadalafil vs. on-demand use. Is there a cumulative effect? *J Pak Med Assoc* 2012;62:1195-8.
78. Kang DH, Lee JY, Chung JH et al. Comparison of efficacy for erectile function and lower urinary tract symptoms of tadalafil 20 mg on-demand and 5 mg once daily in patients with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2012;66:813-20. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02946.x>
79. Hatzimouratidis K, Buvat J, Buttner H et al. Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: Results from a randomized, open-label study. *Int J Impot Res* 2014;26:223-9. <https://doi.org/10.1038/ijir.2014.15>
80. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol* 2014;65:587-96. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.09.051>
81. Brock G, Ni X, Oelke M et al. Efficacy of continuous dosing of tadalafil once daily vs. tadalafil on-demand in clinical subgroups of men with erectile dysfunction: A descriptive comparison using the integrated tadalafil databases. *J Sex Med* 2016;13:860-75. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.02.171>
82. Peng Z, Yang L, Dong Q et al. Efficacy and safety of tadalafil once-a-day vs. tadalafil on-demand in patients with erectile dysfunction: A systematic review and meta-analyses. *Urol Int* 2017;99:343-52. <https://doi.org/10.1159/000477496>
83. Conaglen HM, Conaglen JV. Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: The partners' preference study. *J Sex Med* 2008;5:1198-207. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00774.x>
84. Vardi Y, Appel B, Kilevsky A et al. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham-controlled study. *J Urol* 2012;187:1769-75. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.117>
85. Yee CH, Chan ES, Hou SS et al. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Int J Urol* 2014;21:1041-5. <https://doi.org/10.1111/iju.12506>
86. Sriini VS, Reddy RK, Shultz T et al. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: A study in an Indian population. *Can J Urol* 2015;22:7614-22.
87. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B et al. Penile low-intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i non-responders to responders: A double-blind, sham-controlled study. *J Urol* 2016;195:1550-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.049>
88. Fojęcki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of low-energy linear shockwave therapy on erectile dysfunction—a double-blinded, sham-controlled, randomized clinical trial. *J Sex Med* 2017;14:106-12. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.307>
89. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy improves hemodynamic parameters in patients with vasculogenic erectile dysfunction: A triplex ultrasonography-based, sham-controlled trial. *J Sex Med* 2017;14:891-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.05.012>
90. Kim KS, Jeong HC, Choi SW et al. Electromagnetic low-intensity extracorporeal shock wave therapy in patients with erectile dysfunction: A sham-controlled, double-blind, randomized, prospective study. *World J Mens Health* 2020;38:236-42. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190130>
91. Abraham L, Symonds T, Morris MF. Psychometric validation of a sexual quality of life questionnaire for use in men with premature ejaculation or erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:595-601. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00749.x>
92. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 2013;5:95-9. <https://doi.org/10.1177/1756287212470696>
93. Schoofs E, Fode M, Capogrosso P et al. Current guideline recommendations and analysis of evidence quality on low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2019;31:209-17. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0132-0>
94. Grober ED, Krakowsky Y, Khera M et al. Canadian Urological Association guideline on testosterone deficiency in men: Evidence-based Q&A. *Can Urol Assoc J* 2021;15:E234-43. <https://doi.org/10.5489/cuaj.7252>

95. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A *et al.* Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function scores. *Eur Urol* 2017;72:1000-11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.032>
96. Allan CA, Forbes EA, Strauss BJ *et al.* Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *Int J Impot Res* 2008;20:396-401. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.22>
97. Chiang HS, Hwang TI, Hsui YS *et al.* Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007;19:411-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901562>
98. Chiang HS, Cho SL, Lin YC *et al.* Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection: Evaluation by IIEF score. *Urology* 2009;73:762-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.10.019>
99. Hackett G, Cole N, Bhartiya M *et al.* Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013;10:1612-27. <https://doi.org/10.1111/jsm.12146>
100. Jones TH, Arver S, Behre HM *et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37. <https://doi.org/10.2337/dc10-1233>
101. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR *et al.* Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016;374:611-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1506119>
102. Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:625-8. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1011124>
103. Alhathal N, Elshal AM, Carrier S. Synergistic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. *Can Urol Assoc J* 2012;6:269-74. <https://doi.org/10.5489/auaj.11291>
104. Buvat J, Montorsi F, Maggi M *et al.* Hypogonadal men non-responders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011;8:284-93. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01956.x>
105. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C *et al.* Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000132389.97804.d7>
106. Spitzer M, Basaria S, Travison TG *et al.* Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: A parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:681-91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00004>
107. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C *et al.* Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2978-84. <https://doi.org/10.1001/jama.291.24.2978>
108. Kalka D, Domagala Z, Dworak J *et al.* Association between physical exercise and quality of erection in men with ischemic heart disease and erectile dysfunction subjected to physical training. *Kardiol Pol* 2013;71:573-80. <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0120>
109. Lamina S, Okoye CG, Dagogo TT. Managing erectile dysfunction in hypertension: The effects of a continuous training programme on biomarker of inflammation. *BJU Int* 2009;103:1218-21. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08254.x>
110. Maio G, Saraeb S, Marchiori A. Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: Results of a randomized controlled study. *J Sex Med* 2010;7:2201-8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01783.x>
111. Maresca L, D'Agostino M, Castaldo L *et al.* Exercise training improves erectile dysfunction (ED) in patients with metabolic syndrome on phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013;80:177-83. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2013.5234>
112. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ* 2006;174:801-9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
113. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1063-8. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03030-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03030-4)
114. Clavell-Hernandez J, Wang R. The controversy surrounding penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol* 2017;6:2-11. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.08.14>
115. Aydogdu O, Gokce MI, Burgu B *et al.* Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2011;37:336-44; discussion 44-6. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382011000300007>
116. Montorsi F, Brock G, Lee J *et al.* Effect of nightly vs. on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:924-31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.083>
117. Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil* 2010;32:1204-8. <https://doi.org/10.3109/09638280903511594>
118. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008;20:479-86. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.33>
119. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: A critical review. *Radiother Oncol* 2007;84:107-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.018>
120. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ *et al.* Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: Results of RTOG 0215. *J Sex Med* 2011;8:1228-38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02164.x>
121. Incrocci L, Koper PC, Hop WC *et al.* Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1190-5. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01767-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01767-9)
122. Incrocci L, Slagter C, Slob AK *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:439-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.047>
123. Ilic D, Hindson B, Duchesne G *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nightly sildenafil citrate to preserve erectile function after radiation treatment for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:81-8. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02461.x>
124. Zelefsky MJ, Shasha D, Branco RD *et al.* Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2014;192:868-74. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.097>
125. Campbell JD, Milenkovic U, Usta MF *et al.* The good, bad, and the ugly of regenerative therapies for erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2020;9:S252-61. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.10.06>
126. SMSNA position statement on restorative therapies for ED [press release]. March 27, 2018. À l'adresse : <https://www.issm.info/news/public-policy/smsna-releases-position-statement-on-restorative-therapies-for-erectile-dys/>. Accessed Aug. 17, 2021.
127. Matz EL, Terlecki R, Zhang Y *et al.* Stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev* 2019;7:321-8. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.12.008>
128. Al Demour S, Jafar H, Adwan S *et al.* Safety and potential therapeutic effect of two intracavernous autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells injections in diabetic patients with erectile dysfunction: An open-label, phase 1 clinical trial. *Urol Int* 2018;101:358-65. <https://doi.org/10.1159/000492120>
129. Yiou R. Stem-cell therapy for erectile dysfunction. *Biomed Mater Eng* 2017;28:S81-S5. <https://doi.org/10.3233/BME-171627>
130. He M, von Schwarz ER. Stem-cell therapy for erectile dysfunction: A review of clinical outcomes. *Int J Impot Res* 2021;33:271-7. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0279-8>
131. Lokeshwar SD, Patel P, Shah SM *et al.* A systematic review of human trials using stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev* 2020;8:122-30. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.08.003>
132. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: A review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1:165-74. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9032-5>
133. Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA *et al.* Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: Myth or reality? *Sex Med Rev* 2020;8:106-13. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.02.002>
134. Scott S, Roberts M, Chung E. Platelet-rich plasma and treatment of erectile dysfunction: Critical review of literature and global trends in platelet-rich plasma clinics. *Sex Med Rev* 2019;7:306-12. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.006>
135. Lei J, Priddy LB, Lim JJ *et al.* Identification of extracellular matrix components and biological factors in micronized dehydrated human amnion/chorion membrane. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2017;6:43-53. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0699>
136. Razdan S, Bajpai RR, Sanchez MA. A matched and controlled longitudinal cohort study of dehydrated human amniotic membrane allograft sheet used as a wraparound nerve bundles in robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A puissant adjunct for enhanced potency outcomes. *J Robot Surg*. 2019;13:475-81. <https://doi.org/10.1007/s11701-018-0873-7>
137. Patel VR, Samavedi S, Bates AS *et al.* Dehydrated human amnion/chorion membrane allograft nerve wrap around the prostatic neurovascular bundle accelerates early return to continence and potency following robot-assisted radical prostatectomy: Propensity score-matched analysis. *Eur Urol* 2015;67:977-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.012>

**Correspondance:** Dr Trustin Domes, Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de la Saskatchewan, Saskatoon (Sask.) Canada; [trustin.domes@usask.ca](mailto:trustin.domes@usask.ca)