



HAL
open science

L'éjaculation prématurée et ses traitements en 2019

Frédéric Eudes

► **To cite this version:**

Frédéric Eudes. L'éjaculation prématurée et ses traitements en 2019. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03110294

HAL Id: dumas-03110294

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03110294v1>

Submitted on 14 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

L'EJACULATION PREMATUREE ET SES TRAITEMENTS EN 2019

Présentée par
Frédéric EUDES

Soutenue publiquement le 13/12/2019
devant le jury composé de

Monsieur François DAUPHIN	Professeur de Physiologie, Pharmacologie Université de Caen Normandie	Président du jury
Monsieur Michel BOULOUARD	Professeur de Physiologie, Pharmacologie Université de Caen Normandie	Examineur
Monsieur Patrick DESERT	Pharmacien d'officine	Examineur



Mise à jour le 16/07/2019

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine - HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas - HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe - HDR

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie(Praticien hospitalier)- **HDR**

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre -HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde - HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban -HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie - HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie - HDR

Biologie et thérapies innovantes des

cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais



PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur François Dauphin, Professeur de physiologie et de pharmacologie,

Pour avoir dirigé ce travail de thèse et m'avoir fait l'honneur d'assurer la présidence du jury,

Pour vos conseils, vos enseignements, et pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail,

Je vous remercie très sincèrement.

A Monsieur Michel Boulouard, Professeur de physiologie et de pharmacologie,
Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen,

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Pour son investissement en tant que doyen de la faculté depuis de nombreuses années.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur Patrick Désert, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à St-Samson-de-Bonfossé,

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Pour son professionnalisme, son écoute, sa gentillesse et sa bienveillance,

Un grand merci à celui qui m'a aidé à débiter dans le métier et donné envie de devenir son confrère.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Pour m'avoir toujours encouragé et soutenu tout au long de ces années.

A ma femme,

Sans qui ce travail n'aurait peut-être jamais abouti.

A mon fils,

Qui je l'espère, sera fier de son papa.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	2
INTRODUCTION	4
1. L'EJACULATION.....	5
1.1. Anatomie de l'appareil reproductif masculin	5
1.2. L'excitation sexuelle masculine	8
1.3. Mécanismes physiologiques	11
1.4. Neurophysiologie.....	12
1.4.1. Système nerveux autonome périphérique	12
1.4.2. Système nerveux somatique.....	13
1.4.3. Système nerveux central	14
1.4.3.1. Contrôle spino-médullaire.....	14
1.4.3.2. Contrôle cérébral.....	16
1.5. Neurobiologie.....	18
1.5.1. Sérotonine	18
1.5.1.1. Niveau cérébral	18
1.5.1.2. Niveau médullaire.....	19
1.5.1.3. Niveau périphérique	20
1.5.2. Dopamine	20
1.5.3. Ocytocine.....	21
1.5.3.1. Niveau cérébral	21
1.5.3.2. Niveau médullaire.....	21
1.5.3.3. Niveau périphérique	21
2. DEFINITION DE L'EJACULATION PREMATUREE.....	22
3. CLASSIFICATION DE L'EP	25
4. EPIDEMIOLOGIE DE L'EP.....	27
5. ETIOLOGIE DE L'EP	29
5.1. Facteurs neurobiologiques.....	30
5.2. Facteurs génétiques	31
5.2.1. Facteurs héréditaires	31
5.2.2. Polymorphismes génétiques.....	32
5.3. Facteurs de risque organiques.....	33
5.3.1. Facteurs endocriniens.....	33
5.3.1.1. Hormones thyroïdiennes	33
5.3.1.2. Stéroïdes sexuels et prolactine	34

5.3.1.3. Diabète	35
5.3.2. Facteurs de risques urologiques	35
5.3.2.1. Prostatites	35
5.3.2.2. Varicocèle.....	36
5.3.2.3. Enurésie	36
5.3.2.4. Insuffisance rénale chronique.....	36
5.3.3. Facteurs neurologiques	37
5.3.4. Facteurs physiologiques	37
5.3.4.1. Hypersensibilité pénienne	37
5.3.5. Déficience en Vitamine D.....	39
5.3.6. Déficience en acide folique ou Vitamine B9.....	39
5.3.7. Taux de magnésium dans le plasma séminal	40
5.3.8. Syndrome métabolique	40
5.3.9. Taux sériques de leptine.....	41
5.4. Facteurs psychologiques.....	41
5.4.1. Anxiété et dépression	41
5.4.2. Alexithymie.....	42
5.4.3. Phobie sociale.....	42
5.4.4. Conjugopathie.....	42
5.4.5. Théories psychanalytiques	43
5.5. Facteurs sexologiques	43
5.5.1. Désir sexuel hypoactif.....	43
5.5.2. Comorbidité avec la dysfonction érectile.....	44
5.5.3. Dysfonction sexuelle de la partenaire	44
5.5.4. Technique sexuelle	45
5.5.5. Expérience sexuelle précoce	45
5.5.6. Fréquence de l'activité sexuelle	45
5.6. Cause idiopathique.....	46
5.7. Iatrogénie.....	46
6. CONSEQUENCES DE L'EP	46
6.1. Conséquences sur le patient	47
6.1.1. Psychologiques, sociales et comportementales.....	47
6.1.1.1. Anxiété	48
6.1.1.2. Dépression	49
6.2. Conséquences sur le partenaire et sur le couple	49
7. DIAGNOSTIC DE L'EP	52
7.1. Interrogatoire du patient	52
7.2. Examen clinique.....	54
7.3. Examens complémentaires.....	54

8. LES TRAITEMENTS DE L'EP	55
8.1. Traitements pharmacologiques.....	55
8.1.1. Antidépresseurs	55
8.1.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	55
8.1.1.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	65
8.1.1.3. Antidépresseurs tricycliques: Clomipramine.....	66
8.1.1.4. Bilan des antidépresseurs dans le traitement de l'EP	67
8.1.2. Anesthésiques topiques locaux.....	69
8.1.2.1. Lidocaïne/Prilocaine Crème à 5% : Emla® ou Anesderm®Gé.....	69
8.1.2.2. Lidocaïne/Prilocaine Spray cutané : Fortacin®	71
8.1.2.3. Lidocaïne : Promescent® Make Love Longer.....	80
8.1.2.4. Lidocaïne : Stud100®.....	81
8.1.2.5. Crème SS (Severance Secret Cream)	82
8.1.2.6. Nouvel anesthésique en développement : Résiniferatoxine	82
8.1.3. Inhibiteurs de la PhosphoDiestérase de type 5.....	83
8.1.4. Alpha-bloquants	85
8.1.5. Tramadol.....	87
8.1.6. Modafinil	89
8.1.7. Acide folique	90
8.1.8. Caféine	90
8.1.9. Nouvelle classe thérapeutique en développement : les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine.....	90
8.1.9.1. Epelsiban.....	91
8.1.9.2. Cligosiban.....	91
8.2. Thérapies psycho-sexologiques et comportementales	92
8.2.1. Psychothérapie	92
8.2.1.1. Désensibilisation systématique	92
8.2.1.2. Thérapie de couple.....	93
8.2.1.3. Psychanalyse	94
8.2.1.4. Psychothérapie de groupe.....	94
8.2.2. Techniques physiques et comportementales.....	95
8.2.2.1. Technique du « Stop-Start ».....	95
8.2.2.2. Technique de la « Pause de Kaplan ».....	95
8.2.2.3. Technique du « Squeeze ».....	95
8.2.2.4. Technique du « <i>Sensate focus</i> »	96
8.2.2.5. Rééducation des muscles du plancher pelvien	97
8.2.2.6. Autres méthodes	97
8.2.2.7. Efficacité des thérapies psycho-sexologiques et comportementales	99

8.2.3. Association des thérapies psycho-comportementales et pharmacologiques	100
8.3. Traitements physiques.....	101
8.3.1. Traitements chirurgicaux.....	101
8.3.1.1. Ablation et modulation du nerf dorsal pénien	101
8.3.1.2. Augmentation du gland du pénis avec injection de gel d'acide hyaluronique	105
8.3.1.3. Injections intra-caverneuses de vasodilatateurs.....	107
8.3.1.4. Injections de toxine botulique (Botox).....	107
8.3.1.5. Circoncision.....	108
8.3.1.6. Frénectomie pénienne.....	109
8.3.1.7. Varicocélectomie	109
8.3.2. Anneau pénien.....	110
8.3.3. Préservatif.....	110
8.4. Phytothérapie et compléments alimentaires	110
8.4.1. Griffonia (Griffonia simplicifolia)	110
8.4.2. Sarriette des montagnes (<i>Satureja montana</i>)	111
8.4.3. Rhodiola (Rhodiola rosea)	112
8.4.4. Houblon (<i>Humulus lupulus</i>).....	112
8.4.5. Autres compléments alimentaires et produits à base de phytothérapie	113
8.5. médecines alternatives et complémentaires	115
8.5.1. Homéopathie.....	115
8.5.1.1. <i>Argentum nitricum</i>	115
8.5.1.2. <i>Onosmodium</i>	115
8.5.1.3. <i>Selenium</i>	116
8.5.1.4. <i>Conium maculatum</i>	116
8.5.1.5. <i>Nux vomica</i>	116
8.5.2. Acupuncture.....	116
8.5.3. Médecines traditionnelles chinoises et ayurvédiques	117
8.6. Règles hygiéno-diététiques	117
8.6.1. Alimentation riche en tryptophane.....	117
8.6.2. Activité physique	118
9. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DE L'EP	119
10. ROLE ET PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EP	122
CONCLUSION	125
BIBLIOGRAPHIE	127
ANNEXES	141

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

EI : Effets Indésirables

EP : Ejaculation Précoce

FSH : Hormone FolliculoStimulante

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

IELT : Temps de Latence Ejaculatoire Intravaginal

IPE : Index of Premature Ejaculation

IPDE-5 : Inhibiteur de la PhosphoDiesterase de type 5

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISSM : Société Internationale de Médecine Sexuelle

LH : Hormone Lutéinisante

PEDT : Premature Ejaculation Diagnostic Tool (Outil Diagnostique de l'EP)

PEP : Premature Ejaculation Profile

TSH : Hormone Thyro-Stimulante

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Appareil reproducteur masculin.....	5
Figure 2. Réponse sexuelle masculine normale comparée à une éjaculation prématurée	8
Figure 3. Courbe de l'excitation sexuelle normale	9
Figure 4. Courbe de l'excitation sexuelle dans l'EP.....	10
Figure 5. Les deux phases de l'éjaculation.....	11
Figure 6. Innervation des organes pelviens et des organes génitaux masculins.....	14
Figure 7. Commande spinale de l'éjaculation.....	15
Figure 8. Contrôle cérébral de l'éjaculation	17
Figure 9. La neurotransmission sérotoninergique dans le réflexe éjaculatoire	56
Figure 10. Structure moléculaire de la dapoxétine	58
Figure 11. Profil pharmacocinétique de la dapoxétine.....	58
Figure 12. Efficacité de la dapoxétine sur l'IELT.....	59
Figure 13. IELT moyens avant et après 3 mois de traitement par Fortacin ou placebo dans les études Dinsmore et Carson.....	73
Figure 14. Evolution des scores IPE dans les domaines de contrôle éjaculatoire, satisfactio sexuelle et détresse avant et après 3 mois de traitement par Fortacin ou placebo dans les études Dinsmore et Carson	73
Figure 15. Pourcentage de patients (A) et de partenaires sexuelles féminines (B) déclarant une amélioration d'au moins un point au PEP avant et après 3 mois de traitement avec Fortacin ou placebo.....	75
Figure 16. Proportion de patients avec IELT >1 minute, >2 minutes, >3 minutes, ou >4 minutes pendant le traitement de 3 mois avec Fortacin™ ou placebo	76
Figure 17. Evolution de l'IELT moyen après 3 mois de traitement puis après extension de 5 et 9 mois supplémentaires	77
Figure 18. IELT moyen au cours du temps chez les patients traités avec le Fortacin®	78
Figure 19. Structure chimique de la résinifératoxine.....	83
Figure 20. Technique du « squeeze »	96
Figure 21. Neurotomie sélective du nerf dorsal pénien	102
Figure 22. Méthode de neuromodulation du nerf dorsal pénien par radiofréquence pulsée.....	104

Figure 23. Technique d'augmentation du gland du pénis par injections d'acide hyaluronique.....	105
Figure 24. Situation clinique avant (a) et après (b) injection de l'acide hyaluronique dans le gland	106
Figure 25. Algorithme de prise en charge de l'EP	121
Figure 26. Choix des sources d'informations sur l'EP.....	122
Figure 27. Affiche publicitaire www.garderlecontrôle.fr	124
Tableau 1. Physiologie de l'éjaculation.....	13
Tableau 2. Principaux neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle de l'éjaculation et leurs effets majeurs à différents niveaux	18
Tableau 3. Symptômes des quatre syndromes d'EP utilisés dans la classification des hommes se plaignant d'EP	26
Tableau 4. Répartition des patients atteints d'EP selon les syndromes d'EP dans la population générale et chez des patients ambulatoires de cliniques en Turquie et en Chine	28
Tableau 5. Effets négatifs de l'EP sur le patient	47
Tableau 6. Female Sexual Distress Scale-Revised-Premature Ejaculation	50
Tableau 7. Impact de l'EP sur le couple selon le sexe.....	51
Tableau 8. Exemples de questions à poser par le professionnel de santé.....	53
Tableau 9. Caractéristiques des 3 principaux questionnaires diagnostics de l'EP ...	54
Tableau 10. Les principaux antidépresseurs utilisés pour traiter l'EP, leur effet sur l'IELT et leurs principaux effet secondaires	62
Tableau 11. Objectifs des traitements psycho-sexologiques.....	92

INTRODUCTION

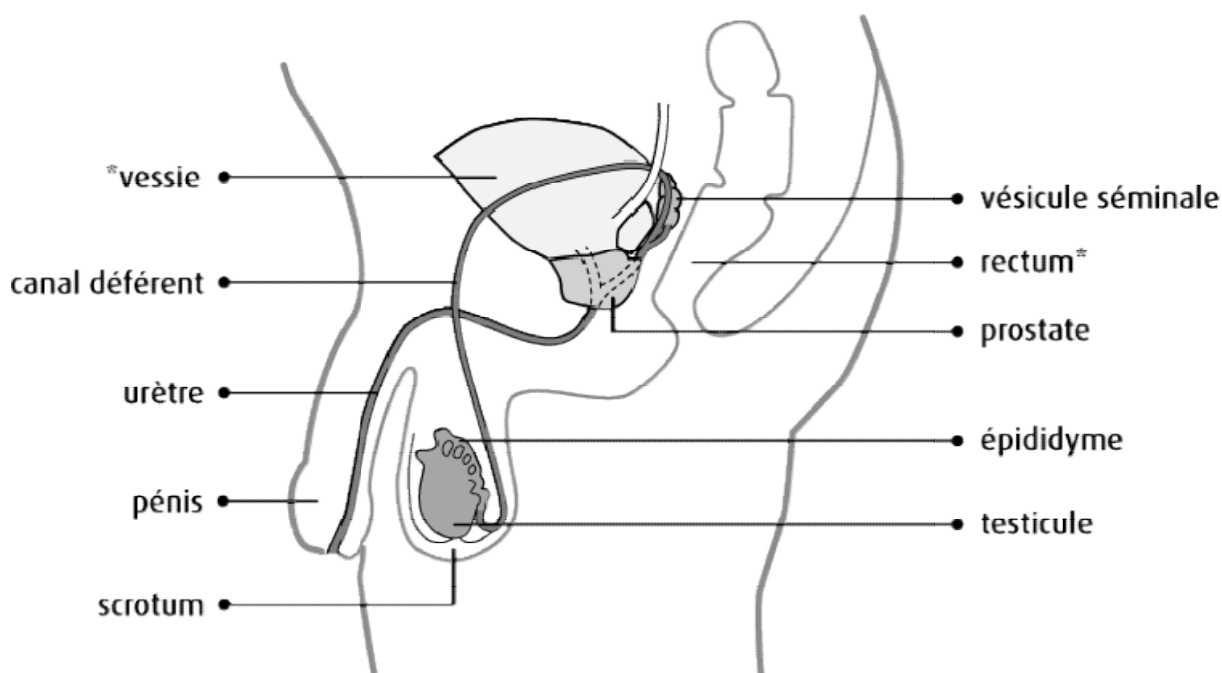
L'éjaculation précoce (EP) est une condition qui reste encore à ce jour mal comprise et qui affecterait jusqu'à 30 % de la population masculine. On la considère même comme le trouble sexuel le plus courant chez les hommes, devant les troubles érectiles. Dans une société où la recherche de performance et le désir d'atteindre une satisfaction sexuelle personnelle et surtout celle du partenaire, se font de plus en plus présents. L'éjaculation précoce est de ce fait un désordre qui demeure un « tabou » et qui engendre un impact négatif sur la qualité de vie de bon nombre d'hommes qui en sont atteints. Les troubles causés par cette affection étaient d'autant plus difficiles à améliorer qu'il n'existait jusqu'à peu de temps encore aucun traitement pharmacologique officiellement approuvé. Cependant, la multiplication des travaux de recherche publiés ces quinze dernières années avec la mise sur le marché de deux spécialités ont permis une meilleure connaissance générale de cette affection par les différents acteurs de santé, ainsi qu'une amélioration progressive de sa prise en charge.

L'objectif de ce travail est d'établir une revue globale des données actuelles sur l'éjaculation précoce, et de préciser quelles sont les thérapies disponibles et les perspectives thérapeutiques à venir dans le traitement de ce dysfonctionnement sexuel.

1. L'EJACULATION

1.1. ANATOMIE DE L'APPAREIL REPRODUCTIF MASCULIN ^{*1}

Le système reproducteur masculin est un réseau d'organes internes et externes (Figure 1) qui a pour but de produire, stocker, transporter et délivrer du sperme viable pour la reproduction par le biais de la copulation ou rapports sexuels ^{*2}.



*ne fait pas partie de l'appareil reproducteur masculin

Figure 1. Appareil reproducteur masculin ^{*2}

Les organes génitaux externes se composent de la verge ou pénis et du scrotum qui renferme les deux testicules:

- **Le pénis** est constitué de la racine, de la partie visible des corps caverneux et du gland. Ces structures, qui sont fixées à l'os pubien par un ligament de suspension, peuvent être flasques ou érectiles. L'ouverture de l'urètre est située à l'extrémité du gland, dont la base est appelée la couronne. Chez les hommes non circoncis, un repli de la peau, le prépuce, recouvre le gland en partant de la couronne. Le pénis se compose de trois structures cylindriques (corps remplis de

sang) elles-mêmes constituées de tissu érectile et d'un ensemble unique de veines et d'artères hélicoïdales capables d'expansion. Les deux plus grandes structures, les corps caverneux, se trouvent côte à côte ; le troisième, le corps spongieux, entoure une grande partie de l'urètre. Lorsque ces structures se remplissent de sang, le pénis devient plus grand et rigide, il entre alors en érection. La tunique albuginée est un bas fibro-élastique qui entoure le tissu érectile pénien.

- **Le scrotum** est un sac constitué d'une épaisse couche de peau qui entoure et protège les testicules. Le scrotum fait également office de système de contrôle de la température des testicules, qui doivent se maintenir à une température un peu plus basse que celle du corps afin que les spermatozoïdes se développent normalement. Ainsi, les muscles crémastrs de la paroi du scrotum se relâchent pour permettre aux testicules de s'éloigner du corps et donc de se refroidir ou se contractent afin qu'ils s'en rapprochent et soient donc réchauffés ou protégés.

- **Les testicules** sont des structures de forme ovale, dont la longueur moyenne est comprise entre 4 et 7 cm et dont le volume moyen est compris entre 20 et 25 ml. En général, le testicule gauche est situé légèrement plus bas que le droit.

Les testicules ont deux fonctions principales :

- La production des spermatozoïdes (qui transportent les gènes de l'homme) par les cellules de Sertoli, elles-mêmes contrôlées par l'hormone hypophysaire folliculostimulante (FSH) ;
- La sécrétion de la testostérone (la principale hormone sexuelle masculine) par les cellules de Leydig, sous le contrôle d'une autre hormone hypophysaire, l'hormone lutéinisante (LH).

- **L'épididyme** est un canal unique microscopique enroulé mesurant près de 6 mètres de long au total. Il recueille les spermatozoïdes provenant du testicule et fournit le milieu nécessaire à leur maturation et à l'acquisition de leur capacité à se déplacer dans le système reproducteur féminin et à fertiliser un ovule. Un épидидyme est situé contre chaque testicule et agit comme un réservoir de spermatozoïdes.

- **Le canal déférent** est un tube rigide qui transporte les spermatozoïdes depuis l'épididyme. Un canal déférent part de chacun des épидидymes, gagne la partie postérieure de la prostate et rejoint une des deux vésicules séminales. Dans le scrotum, d'autres structures, comme les fibres musculaires, les vaisseaux sanguins et les nerfs, suivent également les deux canaux déférents et forment ensemble une architecture entrelacée, appelée cordon spermatique.
- **L'urètre** a une double fonction chez les hommes. Ce canal constitue en effet la partie de l'appareil urinaire qui véhicule l'urine provenant de la vessie, mais il est également la partie de l'appareil reproducteur qui permet l'éjaculation du sperme. Il s'étend à partir de la vessie à travers la prostate et à l'intérieur du corps spongieux du pénis jusqu'au méat urétral externe, qui est situé dans le gland distal du pénis.

Les organes génitaux internes vont être composés de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Cowper :

- **La prostate** est située immédiatement sous la vessie et entoure l'urètre. Chez les hommes jeunes, la prostate a la taille d'une noix, mais elle augmente de volume avec l'âge. Lorsqu'elle devient trop volumineuse, elle peut obstruer le flux d'urine à travers l'urètre et induire des symptômes urinaires gênants.
- **Les vésicules séminales**, situées au-dessus de la prostate, s'unissent aux canaux déférents pour former les canaux éjaculateurs, qui circulent dans la prostate. La prostate et les vésicules séminales produisent un liquide qui nourrit les spermatozoïdes. Ce liquide nutritif représente la majorité du volume du sperme, le liquide dans lequel se trouvent les spermatozoïdes lors de l'éjaculation. Les autres sécrétions, qui constituent une très petite quantité du sperme, proviennent des canaux déférents et des glandes de Cowper.
- **Les glandes de Cowper** (ou glandes bulbo-urétrales), situées dans l'urètre, produisent une sécrétion alcaline claire (« pré-éjaculat ») qui sert à lubrifier et alcaliniser la voie urétrale pour le passage du sperme.

1.2. L'EXCITATION SEXUELLE MASCULINE ^{*3*4*5*6}

Le cycle de la réponse sexuelle masculine (Cf. Figure 2) comporte quatre phases :

- le désir
- l'excitation (érection)
- l'orgasme (éjaculation)
- la résolution

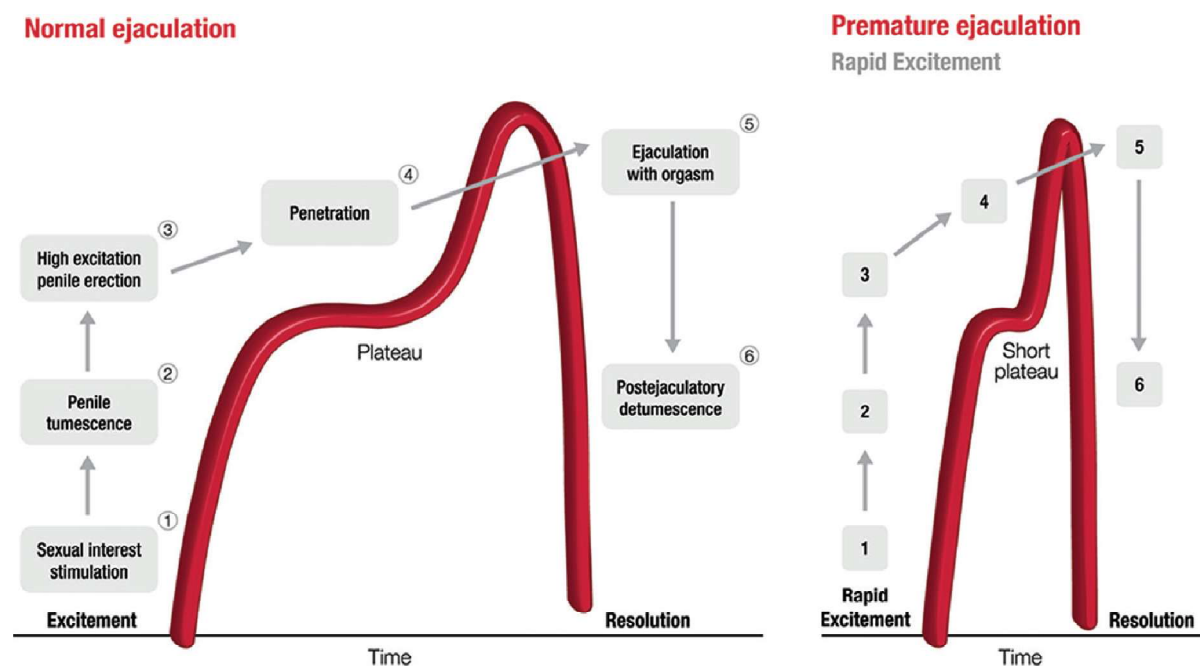


Figure 2. Réponse sexuelle masculine normale comparée à une éjaculation prématurée ^{*3}

L'excitation sexuelle est la seconde phase de la réponse sexuelle, après le désir sexuel. Elle comprend une dimension physique/génitale et une dimension subjective. On définira l'excitation sexuelle comme une sensation subjective des plaisirs sexuels accompagnée des modifications physiologiques correspondantes. Elle peut être provoquée par différents stimuli, visuels, auditifs, ou tactiles, des zones érogènes, génitales et non génitales du corps^{*5}. Ces stimuli vont engendrer une réaction neurologique avec des impulsions nerveuses qui vont varier en quantité et en intensité, entraînant à leur tour des réactions physiologiques. Le phénomène le plus évident est une dilatation des vaisseaux sanguins au niveau du petit bassin et du sexe, c'est ce qui va donner l'érection du pénis. Cette vasodilatation ne touche pas que les organes génitaux mais aussi la peau ; ce qui peut provoquer une rougeur cutanée, une sensation de chaleur, une transpiration accrue. Sur le plan général, on

constate une accélération des fréquences cardiaque et respiratoire, une augmentation de la tension artérielle et de la tension musculaire, une hypersalivation, ou bien encore une dilatation des pupilles.

L'excitation s'intensifie et atteint un plateau mais reste modulable. Ce plateau occupe la partie centrale et la plus longue de la réponse sexuelle. C'est au cours de cette phase que se réalisent les activités sexuelles. Cet état se maintient jusqu'au moment de l'imminence éjaculatoire ou seuil critique, c'est-à-dire le seuil d'excitation à partir duquel le réflexe d'éjaculation devient irréversible. Ce seuil est également appelé par les sexologues « point de non-retour », car peu importe les moyens utilisés, l'éjaculation ne peut être stoppée une fois déclenchée.

L'homme va alors essayer de contrôler son excitation de manière à ce que celle-ci soit la plus intense et la plus longue possible, tout en veillant à ne pas dépasser le seuil critique.

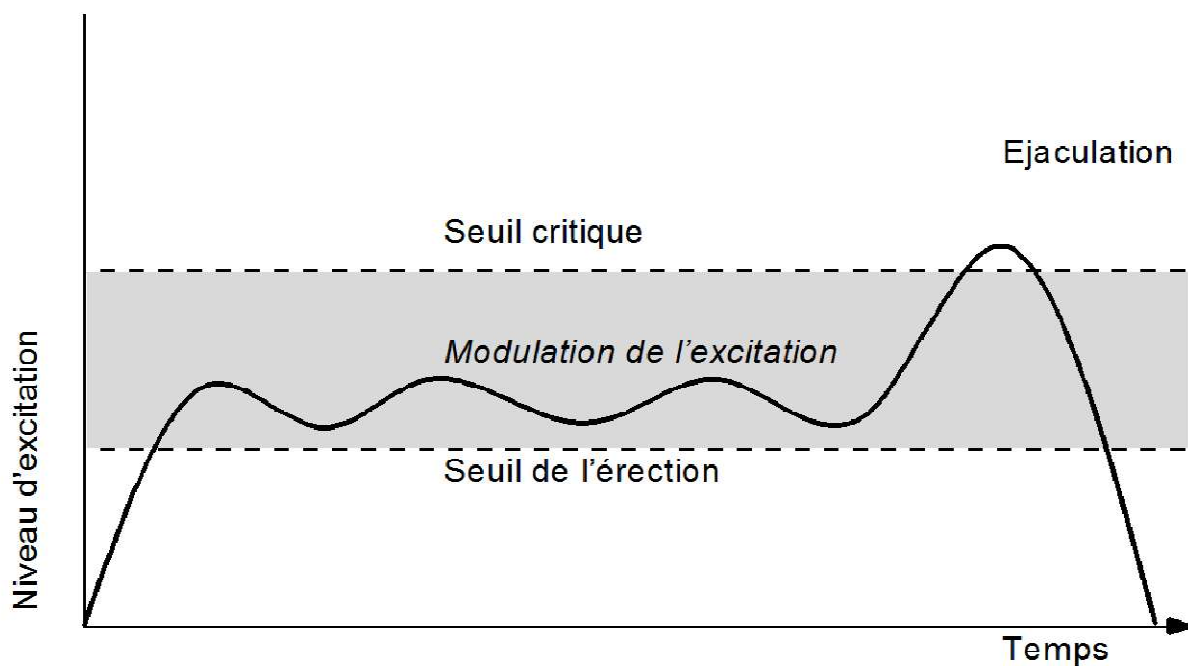


Figure 3. Courbe de l'excitation sexuelle normale *6

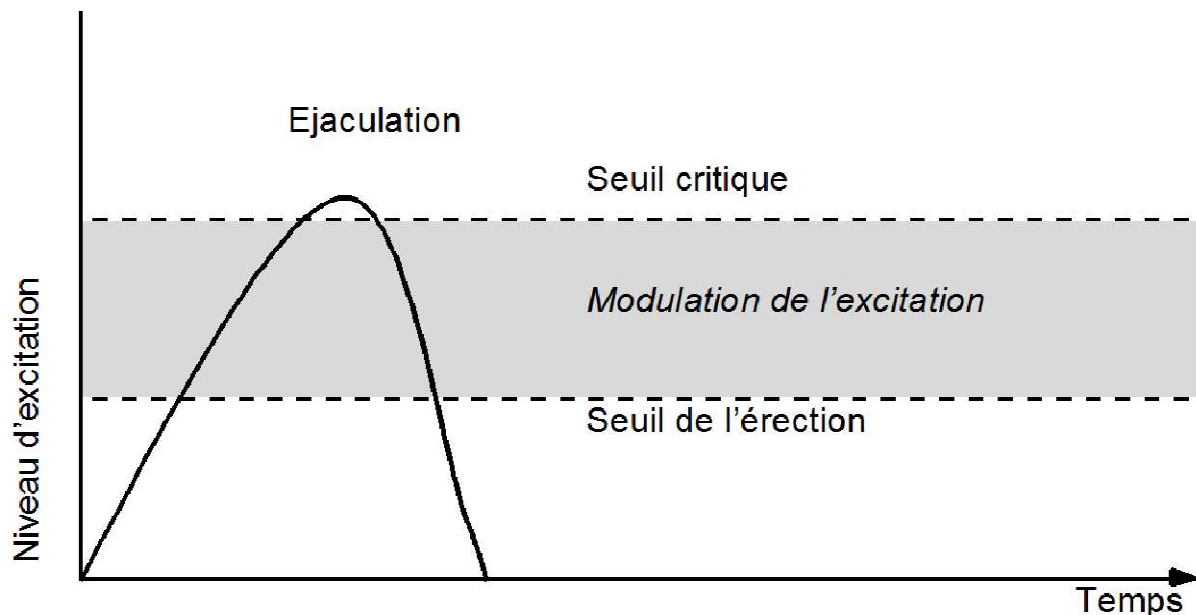


Figure 4. Courbe de l'excitation sexuelle dans l'EP ^{*6}

Dans le cas de l'éjaculation prématurée, c'est cette phase de modulation ou de plateau dans l'excitation sexuelle qui pose problème. Elle n'est pas suffisamment longue et intense pour que l'homme et/ou son ou sa partenaire obtienne un plaisir sexuel personnellement satisfaisant.

Quand l'homme se trouve dans cette zone de modulation, que cela soit durant la phase des préliminaires ou la phase de pénétration, il devra être attentif aux signaux pouvant indiquer un accroissement de son excitation. Ces signes d'origines physiques ou émotionnelles seront : la hausse de la tension musculaire, l'accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, une réduction de l'amplitude et un accroissement de la vitesse des mouvements du bassin, une focalisation plus grande sur un stimulus sexuel particulier, une intensification des sensations sexuelles et du plaisir.

Pour réguler son excitation, l'homme pourra :

- gérer la quantité et l'intensité des stimuli reçus
- Agir sur sa respiration et sa tension musculaire (qui sont les seules réactions physiologiques sur lesquelles il peut exercer un contrôle volontaire) ^{*6}

1.3. MECANISMES PHYSIOLOGIQUES ^{*4*7*8*9}

L'éjaculation peut se définir comme une série d'événements physiologiques se concluant par l'expulsion du sperme au méat urétral. C'est une fonction réflexe complexe faisant intervenir des événements sécrétoires et musculaires selon une séquence parfaitement définie qui nécessite une coordination des composantes sympathique, parasympathique et somatique (sensoriel et moteur) du système nerveux.

Une éjaculation antérograde normale comprend deux phases distinctes: l'émission et l'expulsion. L'orgasme est un processus cérébral séparé mais qui survient théoriquement simultanément à la phase d'expulsion.

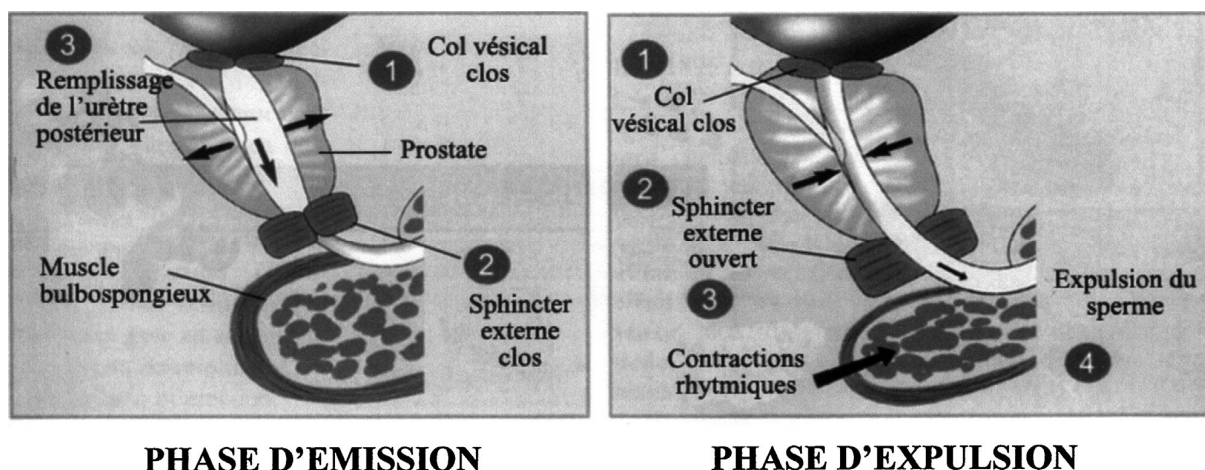


Figure 5. Les deux phases de l'éjaculation ^{*4}

La phase d'émission comprend :

- la sécrétion du liquide séminal par les glandes sexuelles accessoires,
- les contractions péristaltiques du tractus séminal de l'épididyme à la prostate, assurant le transport des spermatozoïdes,
- la fermeture du col vésical (sphincter interne) et du sphincter externe du bulbe urétral ou urètre postérieur, empêchant alors une éjaculation rétrograde. Le sperme, ou éjaculat, est habituellement expulsé de façon antérograde, mais il peut être expulsé vers l'arrière dans la vessie avec une fermeture incomplète du sphincter interne (dysfonctionnel), entraînant une éjaculation rétrograde.

Le sperme ainsi constitué s'accumule dans l'urètre postérieur.

La phase d'expulsion intervient suite à la distension du bulbe urétral et correspond alors aux contractions rythmiques de la musculature lisse urétrale et de la

musculature striée périnéale, et notamment les muscles bulbo-spongieux et ischio-caverneux. Le sphincter externe se relâche et le fluide séminal est alors propulsé de l'urètre prostatique dans l'urètre pénien, puis à l'extérieur par le méat urinaire (Cf. Figure 5).

L'orgasme, troisième phase dans le cycle de la réponse sexuelle humaine, est l'étape la plus courte mais aussi la plus intense. L'orgasme est l'une des sensations les plus agréables connues de l'humanité mais on en sait très peu sur les mécanismes physiologiques sous-jacents qui contrôlent les réponses orgasmiques. C'est un processus cérébral qui suit habituellement une série d'événements physiques périphériques comprenant la contraction des organes sexuels accessoires et du bulbe urétral ainsi que l'accumulation et la libération de la pression dans l'urètre distal. Elle peut survenir indépendamment de l'innervation neurologique normale des glandes sexuelles, semblable à ce que l'on peut observer dans le cas du patient ayant subi une ablation totale de la prostate ou après des lésions du plexus hypogastrique causant l'échec de l'émission séminale. De plus, les sensations orgasmiques peuvent être cérébralement générées sans apport de stimuli génitaux ou même sans éjaculation^{*9}.

1.4. NEUROPHYSIOLOGIE ^{*1*4*9*10*11}

1.4.1. Système nerveux autonome périphérique

L'ensemble des organes et des structures anatomiques impliqués dans la survenue de l'éjaculation reçoit à la fois une innervation sympathique et parasympathique (Cf. Figure 6) :

La composante sympathique est représentée par le nerf hypogastrique. Celui-ci, en passant par le plexus pelvien, innerve les fibres musculaires lisses du tractus séminal et du col vésical et est responsable de leur contraction. On estime que la phase d'émission est quasi-exclusivement contrôlée par le système nerveux sympathique.

La composante parasympathique est représentée par le nerf pelvien qui toujours en passant par le plexus pelvien va participer au contrôle de la sécrétion épithéliale des glandes sexuelles accessoires.

De plus, il a été récemment mis en évidence qu'en plus des mécanismes adrénergiques et cholinergiques, sont impliqués des mécanismes représentés par des fibres peptidergiques, purinergiques et nitridergiques dans le contrôle nerveux de l'éjaculation.

1.4.2. Système nerveux somatique

Les contractions des muscles striés pelvipérineaux sont commandées par les efférences somatomotrices issues des racines S2, S3, S4 de la moelle épinière sacrée. Ces muscles sont innervés par le nerf pudendal ou « honteux » qui intervient lors de la phase d'expulsion en contractant les muscles bulbo-spongieux et ischio-caverneux et en relâchant le sphincter externe urétral.

Caractéristique	Emission	Expulsion	Orgasme
Système nerveux	Réflexe spinomédullaire sympathique	Sympathique et somatique	Processus cérébral
Contrôle	Volontaire	Volontaire limité	Involontaire
Influx sensoriel	Stimulation érotique génitale ou cérébrale	Sensation résultant de la distension de l'urètre postérieur	Traitement cérébral des stimuli sensoriels du nerf pudendal
Effet moteur	Contractions séquentielles des glandes sexuelles accessoires	Contractions rythmiques des muscles pelviens et bulbocaverneux	Contraction du bulbe urétral et des muscles lisses des organes sexuels accessoires

Tableau 1. Physiologie de l'éjaculation *9

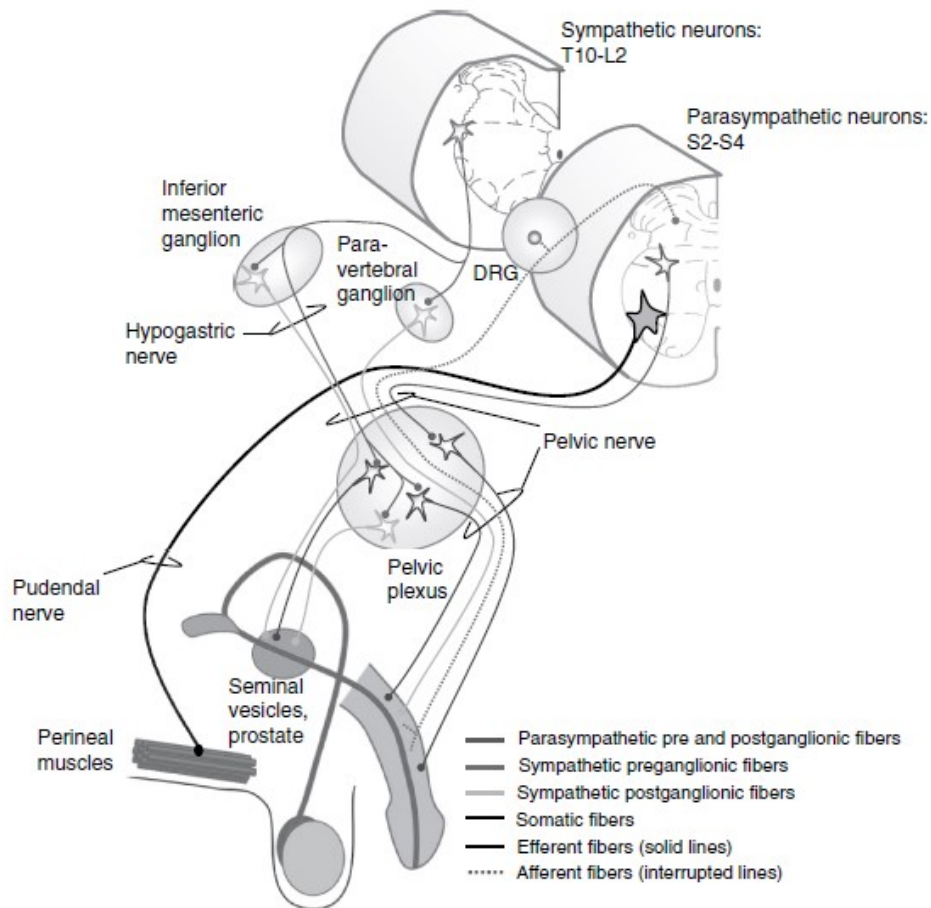


Figure 6. Innervation des organes pelviens et des organes génitaux masculins ^{*1}

1.4.3. Système nerveux central

1.4.3.1. Contrôle spino-médullaire

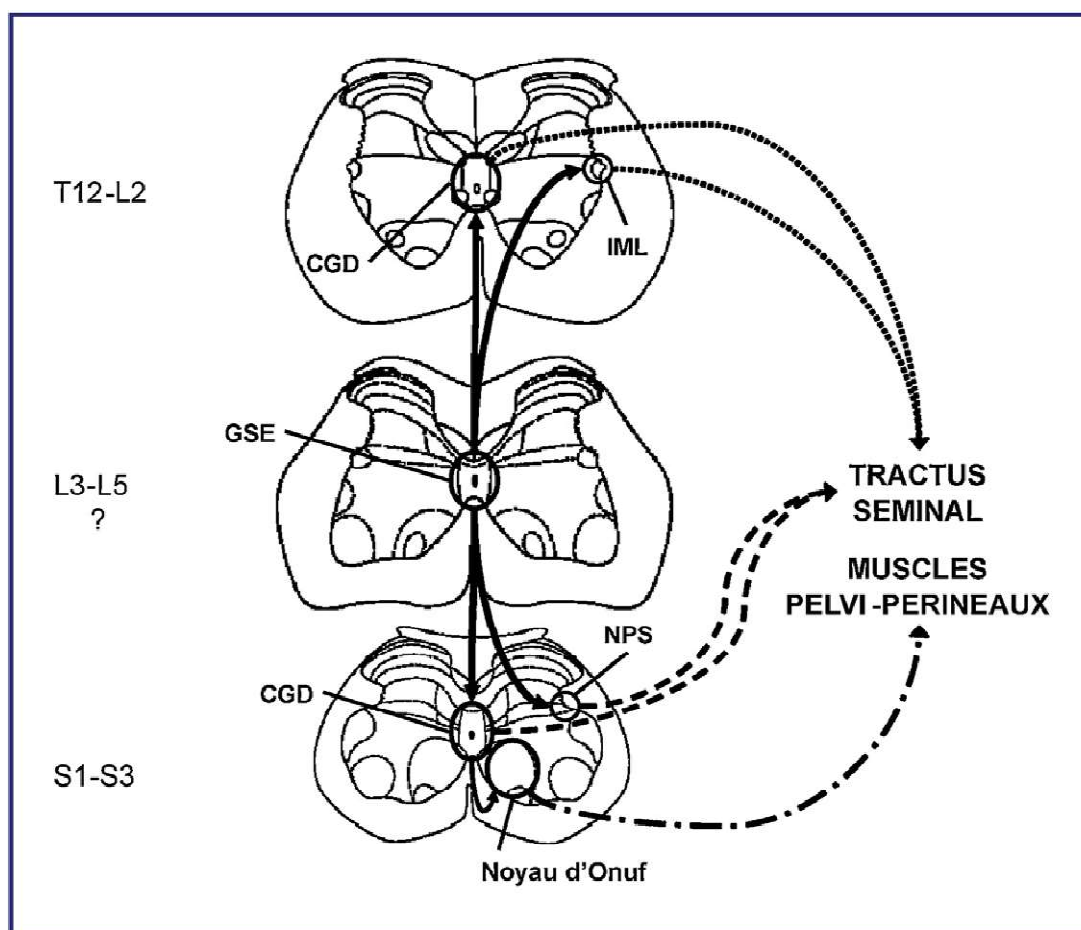
Les deux phases du réflexe d'éjaculation sont commandées par des centres nerveux spinaux thoracolombaires et sacrés qui coordonnent les afférences périphériques, somatiques et sympathiques.

Ce contrôle spinal a pu être démontré chez l'homme car même chez des patients présentant une section complète de la moelle épinière au-delà de la dixième vertèbre thoracique (T10), il est encore possible de provoquer une éjaculation par stimulation vibratoire pénienne. Il y a également une persistance des réflexes d'émission mais aussi du contrôle coordonné des muscles du plancher pelvien et des muscles bulbospongieux malgré la suppression du contrôle supraspinal.

Des études chez le rat ont permis d'identifier un groupe de neurones médullaires, appelés neurones lombaires spinothalamiques, formant un générateur spinal de l'éjaculation (GSE). Ces neurones ont des projections vers le thalamus, d'où leur nom.

On a identifié plusieurs centres nerveux au niveau de la moelle épinière : (Cf. Figure 7)

- deux centres thoraco-lombaires localisés en T12, L1, L2, contrôlés par le système nerveux sympathique : IML (noyau inter médio-latéral) et CGD (commissure grise dorsale)
- un centre lombaire plus précisément localisé en L3 et L4, au niveau du canal central de la moelle épinière, et dans lequel se situe le générateur spinal de l'éjaculation : GSE
- deux centres sacrés situés en S1, S2 et S3, contrôlés par les systèmes nerveux somatique : noyau d'Onuf; et parasympathique : SPN (noyau parasympathique sacré)



GSE : générateur spinal d'éjaculation, CGD : commissure grise dorsale,
IML : colonne intermédio-latérale, NPS : noyau parasympathique sacré

Figure 7. Commande spinale de l'éjaculation ^{*4}

1.4.3.2. Contrôle cérébral

Une des principales voies de modulation cérébrale fait intervenir des neurones du tronc cérébral, notamment le noyau paragigantocellulaire (PGi) en exerçant un tonus inhibiteur sur le réflexe d'expulsion.

Parmi les structures cérébrales contrôlant l'éjaculation (Cf. Figure 8), l'aire préoptique médiane (APOM) et le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus jouent un rôle essentiel, en particulier dans la phase d'émission. En effet, l'APOM possède des projections sur le noyau paragigantocellulaire et le NPV projette, quant à lui, sur les neurones préganglionnaires autonomes des centres spinaux de l'éjaculation.

Enfin, la division parvocellulaire du noyau subparafasciculaire (SPFp) du thalamus occupe une position charnière dans le réseau cérébral de l'éjaculation. En effet, cette zone reçoit et intègre les informations sensorielles des aires génitales provenant des neurones spinothalamiques lombaires, mais projette aussi sur l'APOM, le NPV et d'autres aires sensorielles et intégratives comme la partie médiale du noyau amygdalien postéro-dorsal (AMepd) ou le noyau du lit de la strie terminale postérieure (LSTpm).

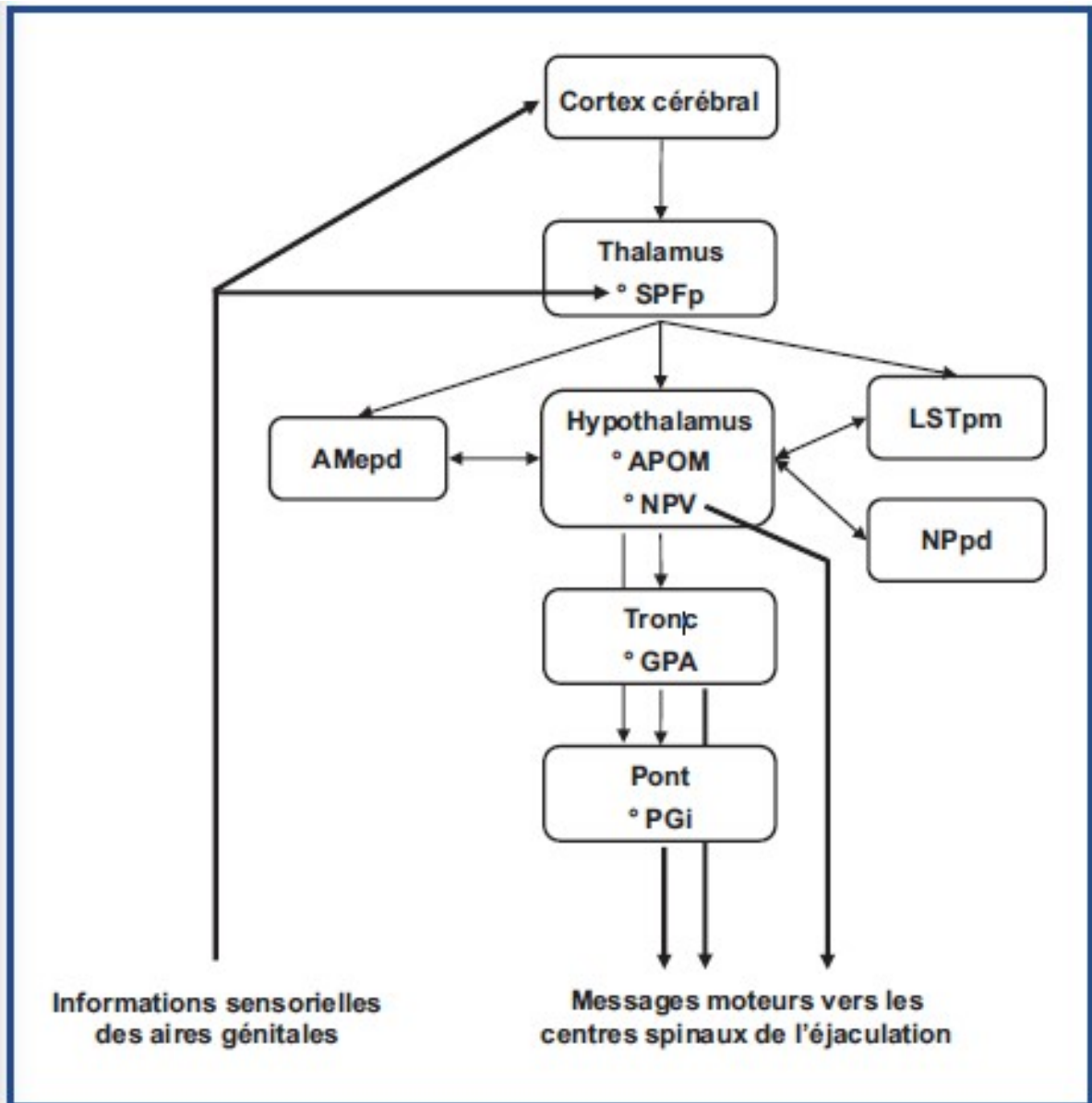


Figure 8. Contrôle cérébral de l'éjaculation ^{*4}

SPF : noyau subparafasciculaire, AMepd : partie médiale du noyau amygdalien postéro-dorsal , APOM : aire préoptique médiane, NPV : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, LSTpm : noyau du lit de la strie terminale postérieure, NP : noyau pré-optique, GPA : substance grise périacqueducule, PGi : noyau paragigantocellulaire.

1.5. NEUROBIOLOGIE

Un certain nombre de neuromédiateurs sont impliqués dans les mécanismes de l'éjaculation, avec différents niveaux d'actions, excitatrices ou inhibitrices.

Neurotransmitter	Brain	Spinal cord	Genital Tract
ATP			+ / P2X _{1/2} (emission)
Acetylcholine			+ / M (emission and expulsion)
Dopamine	+ / D _{2/3}		
GABA		- / GABA _{A/B}	
Glutamate	+ / NMDA	+ / NMDA	
Noradrenaline			+ / α1 (emission)
Nitric oxide	+ / GC		+ / GC (emission)
Opioids	- / μ		
Oxytocin	+ / OTR	+ / OTR	+ / OTR (emission)
Serotonin	- / 5-HT _{1A/B/2C}	+ / 5-HT _{2C/1A} - / 5-HT _{1A/B?}	- / 5-HT _{1A/B?} (emission)
Substance P		+ / NK1	

+, excitatory effect on ejaculation; -, inhibitory effect on ejaculation; GC, guanylate cyclase; M, muscarinic receptor; OTR, oxytocin receptor; P2X, purinergic receptor subtype.

Tableau 2. Principaux neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle de l'éjaculation et leurs effets majeurs à différents niveaux ^{*11}

Les trois neurotransmetteurs qui présentent actuellement le plus d'intérêt sont la sérotonine, la dopamine et l'ocytocine.

1.5.1. Sérotonine ^{*11*12}

La sérotonine (5-HT) est le neuromédiateur principal dans le contrôle de l'éjaculation et c'est aussi celui sur lequel il y a le plus de données, chez l'homme et chez l'animal.

1.5.1.1. Niveau cérébral ^{*11}

La fonction cérébrale de la sérotonine a été évaluée dans plusieurs études comportementales. La 5-HT inhibe le comportement sexuel et, plus particulièrement, retarde l'éjaculation quand on l'injecte localement dans les champs de projection sérotoninergiques du cerveau antérieur et de la MPOA chez le rat. Inversement, le comportement éjaculatoire a été facilité lorsque la 5-HT a été micro-injectée dans les noyaux du raphé contenant les corps cellulaires sérotoninergiques. De plus, on a constaté que les concentrations extracellulaires de 5-HT augmentaient dans l'hypothalamus latéral après éjaculation chez des rats et que la micro-injection locale d'inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) inhibe le comportement sexuel. Cette observation confirme l'hypothèse que la 5-HT contribue à la période réfractaire immédiatement après l'éjaculation.

L'effet retardateur sur l'éjaculation de l'administration à long terme d'IRS a été démontré dans plusieurs études comportementales menées chez les rats. De plus, cet effet était conséquent et n'affectait pas leur motivation sexuelle. L'action inhibitrice des ISRS sur l'éjaculation s'explique par le fait que leur exposition à long terme conduit à une augmentation globale du tonus sérotoninergique. Cependant, des zones d'ombres demeurent sur les sites d'action et les sous-types de récepteurs à la 5-HT concernés, même s'il semble que chez le rat, le nPGi est très important dans l'action des ISRS.

Plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques s'expriment dans le système nerveux central, notamment les récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2C, qui ont été testés dans différentes études animales.

La stimulation des récepteurs 5-HT1A améliore le comportement éjaculatoire chez le rat mâle. Ce sous-type de récepteur est un autorécepteur somatodendritique et son activation refuse le déclenchement des neurones 5-HT et par conséquent diminue leur libération. Ensuite, l'action pro-éjaculatoire des agonistes des récepteurs 5-HT1A peut s'expliquer par une réduction du tonus inhibiteur des récepteurs sérotoninergiques sur le mécanisme éjaculatoire du système nerveux central.

La stimulation des récepteurs 5-HT1B a entraîné l'inhibition de l'éjaculation chez le rat mâle. Ces récepteurs ont été détectés dans l'APOM et l'hypothalamus latéral^{*13}, mais leur mode d'action exact n'est pas encore clair.

La stimulation des récepteurs 5-HT2C a inhibé le comportement éjaculatoire chez le rat mâle. Les données neuro-anatomiques suggèrent qu'une densité élevée de récepteurs 5-HT2C ont été trouvés dans le nucleus accumbens et les amygdales et pourraient être le site d'action des ligands 5-HT2C^{*14}.

1.5.1.2. Niveau médullaire

La moelle épinière reçoit une forte innervation sérotoninergique en provenance du cerveau. À ce jour, trois sous-types de récepteurs sérotoninergiques impliqués dans l'éjaculation ont été détectés au niveau spinal : 5-HT1A, 5-HT1B, et 5-HT2C. On les retrouve de manière dense dans le noyau parasympathique sacré et les motoneurones du noyau d'Onuf. De plus, une densité élevée de récepteurs 5-HT1B a été décrite dans la zone du GSE de la moelle épinière lombaire.

Les différents sous-types de récepteurs que l'on retrouve dans les centres éjaculatoires rachidiens ayant des localisations cellulaires et des propriétés

pharmacodynamiques différentes, cela rend complexe la compréhension du rôle exact de la 5-HT spinale dans le contrôle de l'éjaculation.

D'une série d'études pharmacologiques réalisées avec différents modèles expérimentaux et donnant des résultats apparemment contradictoires, on peut proposer que la 5-HT exerce une action multi-niveaux et multimodale sur les mécanismes spinaux de l'éjaculation (déclenchement/facilitation de l'éjaculation, inhibition de l'expulsion).

1.5.1.3. Niveau périphérique

Il semble que la 5-HT soit peu impliquée dans la réponse éjaculatoire au niveau des organes génitaux. In vitro, la 5-HT inhibe les contractions des vésicules séminales et du canal déférent chez le rat. In vivo, on a signalé que de la 5-HT en intra-urétrale facilitait le réflexe d'expulsion par action sur les récepteurs 5-HT₂.

1.5.2. Dopamine

Un autre système de neurotransmission qui a été largement exploré est le système dopaminergique, et plus particulièrement la voie incerto-hypothalamique cérébrale. On retrouve des neurones dopaminergiques au niveau de l'hypothalamus (dans l'aire pré-optique médiane (APOM) et dans le noyau paraventriculaire (NPV)), mais aussi dans le thalamus et la substance grise périaqueducale (GPA).

Il s'avère que la dopamine a une activité pro-éjaculatoire, et que l'APOM y est un élément clé.

On connaît depuis peu de temps les types de récepteurs à la dopamine impliqués : ce sont les récepteurs de la famille D₂ qui correspondent aux sous-types D₂, D₃ et D₄, avec un rôle apparemment prépondérant des récepteurs D₃. En effet, chez le rat, l'administration d'un antagoniste hautement sélectif des récepteurs D₃ a permis de retarder l'éjaculation par inhibition de la phase d'expulsion^{*15}. Chez l'homme, on a observé des cas d'anéjaculation chez des patients atteints de schizophrénie et traités par des antipsychotiques antagonistes des récepteurs de la famille D₂. Le lévosulpiride a été testé en conséquence chez des hommes éjaculant prématurément et a permis un allongement de leur latence éjaculatoire^{*16}.

1.5.3. Ocytocine

1.5.3.1. Niveau cérébral

Un rôle clé de l'ocytocine au niveau central a été démontré chez les rongeurs dans le contrôle de l'éjaculation. Une injection d'ocytocine dans le ventricule cérébral d'un rat mâle permet de faciliter l'éjaculation en réduisant la latence éjaculatoire et la période réfractaire post-éjaculatoire^{*17}. A l'inverse, l'eplesiban, un puissant antagoniste des récepteurs de l'ocytocine, diminue les performances sexuelles en diminuant la fréquence d'intromission et en empêchant l'éjaculation^{*18}. Il a aussi été observé que l'activité des neurones ocytocinergiques des noyaux hypothalamiques augmente en même temps que la performance éjaculatoire^{*19}.

1.5.3.2. Niveau médullaire

La fonction modulatrice des récepteurs de l'ocytocine médullaire a été établie car l'administration au niveau lombaire, mais non thoracique d'un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine engendre une altération de la phase d'émission de l'éjaculation^{*20}.

1.5.3.3. Niveau périphérique

Le rôle de l'ocytocine au niveau périphérique a également été étudié. Son administration systémique chez le rat facilite l'éjaculation^{*17,21}. Cela pourrait s'expliquer par l'activité pro-contractive de l'ocytocine sur les cellules des muscles lisses du tractus séminal^{*22}. Chez le rat et l'humain, un pic des concentrations plasmatiques d'ocytocine a été signalé au moment de l'éjaculation^{*21}. Cependant, le lien exact entre les deux éléments n'a pas encore pu être établi. De plus, des expériences récentes chez le rat semblent indiquer que les récepteurs périphériques de l'ocytocine n'ont pas un rôle majeur dans la survenue de l'éjaculation car chez le rat^{*20} et le lapin, l'effet de l'ocytocine serait régulé par les récepteurs de la vasopressine 1A^{*23}.

2. DEFINITION DE L'EJACULATION PREMATUREE

L'éjaculation prématurée (EP) est désormais considérée comme la plus fréquente des dysfonctions sexuelles masculines. On observe pour la première fois la mention d'EP dans la littérature médicale en 1887^{*24}, malgré cela, sa définition est restée floue durant de nombreuses décennies.

Entre les années 1920 et les années 1960, les publications scientifiques sur le sujet sont limitées et quasiment inexistantes, et les spécialistes se baseront uniquement sur le critère chronologique. Une éjaculation était définie comme prématurée si elle survenait « entre quelques secondes à une minute après le début de la pénétration vaginale »^{*25}.

En 1970, les américains Masters et Johnson incorporent une dimension relationnelle et traduisent alors l'EP comme « l'incapacité d'un homme à retarder suffisamment son éjaculation pour que sa partenaire atteigne l'orgasme lors d'au moins 50% de leurs rapports sexuels »^{*26}. Cette première véritable définition représentait un pas en avant, cependant celle-ci était biaisée puisque le diagnostic dépendait alors de la capacité de réponse sexuelle propre à chaque partenaire. Ainsi, un homme était forcément classé comme ejaculateur prématuré si la femme était anorgasmique.

Un certain nombre de définitions ont été proposées ensuite, individuellement ou par des organismes professionnels. Mais elles comportaient des lacunes dans leur interprétation car elles étaient plus basées sur les opinions personnelles des cliniciens que sur des données établies. Les études balbutiantes réalisées manquaient alors de critères opérationnels standardisés et de spécificité.

A partir des années 1980 apparaissent les définitions du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) de l'Association américaine de psychiatrie (APA). Dans la 3ème édition (DSM-3), l'EP est établie comme « une éjaculation qui survient avant que l'individu ne le souhaite, en raison d'une récurrente et persistante absence de contrôle volontaire raisonnable de l'éjaculation et de l'orgasme pendant l'activité sexuelle »^{*27}. Cette définition fût largement acceptée pendant un temps par le corps médical malgré l'absence de critère de durée et les désaccords sur l'utilisation de termes vagues et ambigus comme « contrôle volontaire raisonnable », « récurrent », « persistant », « minimal » ou « peu après ». Par la suite, les définitions révisées du DSM-3R, DSM-4 et DSM-4TR incluent à nouveau le critère temporel mais sans durée limite réelle, et font disparaître celui du contrôle comme critère important^{*28}. Elles introduisent cependant le caractère indispensable de tenir

compte d'une souffrance psychologique marquée ou de difficultés interpersonnelles dans l'établissement du diagnostic.

La 10^{ème} édition de la Classification statistique internationale des maladies (ICD-10) qui a été publiée en 1994 par l'OMS a été la première définition à établir une limite de temps^{*29}. Selon celle-ci, le fait d'éjaculer dans les 15 secondes ou moins après le début de la pénétration constituait une EP, bien que les preuves qui déterminent ce seuil ne soient pas claires^{*30}.

Par la suite ont été menées de nouvelles études cliniques, plus nombreuses et surtout beaucoup plus rigoureuses, en utilisant des critères opérationnels objectifs comme le temps de latence éjaculatoire intra-vaginal (IELT), des questionnaires et d'autres données plus subjectives comme les résultats rapportés par les patients (PROM).

En octobre 2007 un comité d'experts internationalement reconnu de la Société Internationale de Médecine Sexuelle (ISSM) s'est réuni afin d'établir une définition commune^{*31}. Pour cela ils ont pu se baser sur les dernières publications et ont identifié trois critères clés qui leurs semblaient indispensables pour caractériser l'EP :

- La rapidité de l'éjaculation;
- Le manque de contrôle perçu ;
- Les conséquences personnelles négatives.

A partir de tous ces éléments, ils ont alors proposé la définition suivante :

L'éjaculation prématurée est un dysfonctionnement sexuel masculin qui se caractérise par la présence de tous ces critères:

- **Une éjaculation qui survient toujours ou presque toujours avant ou au cours de la première minute de la pénétration vaginale**
- **Une incapacité à retarder l'éjaculation lors de toutes ou presque toutes les pénétrations vaginales**
- **Des conséquences personnelles négatives telles que mal-être, peine, frustration, et/ou évitement d'une intimité sexuelle**

Cf. Annexe 1 : Historique des définitions de l'EP (1970-2008)^{*32}

Elle a ensuite été révisée en avril 2013 lors d'un second comité qui devait apporter une distinction entre les deux variétés d'EP reconnues^{*33}. Une EP primaire, ou permanente, pour les hommes qui souffrent d'EP depuis leurs premiers rapports sexuels. La définition de l'EP primaire correspond exactement à celle de 2007.

L'autre type est l'EP acquise, non présente à l'origine et apparaissant secondairement, à un moment de la vie. Elle va se différencier de l'EP primaire par le critère temporel qui se limitera à : **une réduction gênante et cliniquement significative du temps de latence de l'éjaculation intra-vaginale souvent à environ 3 minutes ou moins.**

En 2013 toujours et se basant sur les mêmes données que l'ISSM, le **DSM-5** établit sa dernière définition de l'EP selon quatre critères principaux ^{*34}:

A. Cas persistant ou récurrent d'éjaculation survenant pendant une activité sexuelle avec partenaire et survenant environ 1 minute après la pénétration vaginale et avant que la personne ne le souhaite

B. Le symptôme dans le critère A doit avoir été présent pendant au moins 6 mois et doit persister sur la quasi-totalité ou la totalité (environ 75% -100%) des occasions de l'activité sexuelle.

C. Le symptôme dans le critère A provoque une souffrance cliniquement significative chez l'individu.

D. La dysfonction sexuelle n'est pas mieux expliquée par un trouble mental non sexuel ou que par la conséquence d'un sévère mal-être relationnel ou par d'autres facteurs de stress importants, et, n'est pas imputable aux effets d'une substance/médicament ou d'un autre trouble médical.

Cf. Annexe 2 : Définitions de l'EP depuis 2008 ^{*35}

Ces récentes définitions ne sont pas exemptes de limitations et de défauts car elles se contentent pour l'instant de mettre l'accent uniquement sur la pénétration vaginale en ignorant d'autres pratiques sexuelles telles que le sexe oral, anal, la masturbation et concerne seulement l'hétérosexualité (les informations disponibles dans ces situations étant certes insuffisantes). De plus, cela place en-dehors de ces définitions les hommes qui se plaignent d'EP de façon intermittente ou seulement au cours d'une période de leur vie. Ces limites soulignent donc la nécessité d'une meilleure compréhension de la classification de l'EP.

L'éjaculation « ante portas » est le terme employé pour les hommes qui éjaculent avant la pénétration vaginale et est considérée comme la forme la plus grave d'éjaculation précoce. Ces hommes/couples se manifestent généralement lorsqu'ils

ont des difficultés à concevoir des enfants. On estime qu'entre 5 et 20 % des hommes atteints d'EP primaire souffrent d'éjaculation ante portas^{*36}.

3. CLASSIFICATION DE L'EJACULATION PREMATUREE

Le premier à tenter d'établir une classification de l'EP est Bernard Schapiro en 1943 et il la décomposait alors en deux types^{*37}:

- Un type B (« sexuellement hypertonique » ou « hyper-érotique ») qui présentait une tendance constante à éjaculer rapidement depuis le premier rapport sexuel ;
- Un type A (« hypotonique ») qui était associé au développement de troubles érectiles.

Ils ont ensuite été renommés par Godpodinoff^{*38} en 1989 respectivement en :

- **EP de type Primaire ou permanent ;**
- **EP de type Acquis ou secondaire.**

Comme ces classifications n'étaient pas bien reconnues à l'époque, elles n'étaient pas largement utilisées et il a fallu près de 20 ans pour établir les critères objectifs de l'EP primaire. Au fil des années, d'autres tentatives ont été faites pour préciser les sous-types, par exemple avec les termes EP globale ou EP situationnelle, EP dûe à l'usage de substances, ou bien encore EP « psychogène » et « biogène » mais ils n'ont pas réussi à s'imposer dans les publications scientifiques^{*39-40}.

Plus tard, des recherches sur l'IELT et des études d'observation chez des hommes atteints d'EP ont révélé que dans la population générale, environ 3% des hommes seulement ont un IELT de moins d'une minute. Ce résultat posait question car le pourcentage d'hommes se plaignant d'EP était bien plus élevé^{*41-43}.

Afin de tenir compte de cette disparité, **Waldinger et Schweitzer ont proposé en 2006 une nouvelle classification comportant quatre sous-types** qui vont se différencier au niveau des durées d'IELT, de la fréquence des plaintes, du parcours de vie^{*30,44}.

En plus des deux premières catégories préexistantes que sont l'EP primaire et l'EP acquise, ils y ont inclus deux autres types d'EP :

- **EP Variable ou naturelle variable:** elle se caractérise par un temps d'éjaculation court, se manifestant de manière irrégulière et occasionnelle avec une impression subjective de diminution du contrôle de l'éjaculation. Cette catégorie s'interprète plus comme une variation naturelle et normale de la performance sexuelle chez les hommes plutôt qu'un véritable trouble^{*45}.
- **EP Subjective ou pseudo-EP :** sera attribuée aux hommes qui s'estiment atteints d'EP bien qu'ils aient un temps d'éjaculation normal, voire plus long que la normale. Elle résulterait de problèmes cognitifs, le contexte psychoculturel étant au premier plan^{*45}.

Ces deux dernières catégories sont encore considérées comme provisoires car elles n'ont toujours pas été validées officiellement. Elles devraient l'être prochainement avec de nouvelles recherches car elles présentent un réel intérêt pour les professionnels de santé dans la prise en charge de cette importante part d'hommes qui leur demandent de l'aide mais qui ne répondent pas à l'ensemble des critères de diagnostic de l'EP établis par l'ISSM.

EP Primaire	EP Acquise	EP Variable	EP Subjective
IELT en majorité (80%) entre 30 et 60 sec ou entre 1 et 2 min (20%)	IELT court (2min)	IELT court ou normal (3-8min)	IELT normal voire plus long (3-30min)
Ejaculation trop rapide depuis le 1er acte sexuel	Ejaculation précoce apparue à un moment donné de la vie	Ejaculation précoce inconstante et irrégulière	Perception subjective constante ou inconstante d'une éjaculation précoce
Avec presque toutes les partenaires	Ejaculations normales auparavant	Capacité à retarder l'éjaculation potentiellement diminuée ou absente	Capacité à retarder l'éjaculation potentiellement diminuée ou absente
Survient à presque chaque rapport sexuel	Apparition soudaine ou graduelle	Impression de diminution du contrôle de l'éjaculation	Éjaculation précoce ou manque de contrôle de l'éjaculation imaginaire
Demeurant rapide tout au long de la vie du sujet (cause neurobiologique/génétique)	Issu de possibles troubles urologiques/thyroïdiens ou de problèmes psychologiques/relationnels	Traitement par psychothérapie en 1ère intention	La préoccupation n'est pas mieux prise en compte par un autre trouble mental

Tableau 3. Symptômes des quatre syndromes d'EP utilisés dans la classification des hommes se plaignant d'EP^{*32}

4. EPIDEMIOLOGIE DE L'EJACULATION PREMATUREE

L'EP est un syndrome reconnu depuis plus d'une centaine d'années, mais malgré cela sa prévalence est très longtemps restée obscure. En effet les résultats établis à partir de plus d'une trentaine d'études entre 1998 et 2014 montrent **une très importante disparité avec une prévalence de l'EP allant de 3 à 83%^{*46}**.

Cf. Annexe 3 : Résultats de taux de prévalence de l'EP^{*46}

Ces résultats disparates voire contradictoires peuvent s'expliquer par :

- L'absence d'une définition clinique claire et unanime de l'EP qui rend difficile l'interprétation des résultats de prévalence antérieurs à l'établissement de cette définition ;
- L'absence de critères opérationnels spécifiques ;
- Les différents modes de sélection des échantillons (population générale ou patients cliniques, âge, différences démographiques, géographiques, ethniques ou sociales, influences culturelles, religieuses et politiques) ;
- Les différents modes de recueil des données (entretiens médicaux, questionnaires téléphoniques ou internet)^{*43}.

Tous ces facteurs potentiels ont perturbé l'établissement des taux de prévalence réels mais ont également ralenti et biaisé les recherches menées pour le traitement de la maladie.

En se basant sur les études épidémiologiques qui ont utilisé la définition révisée du DSM-4TR et celles effectuées sur des échantillonnages importants d'hommes (>10000), on constate que **l'EP aurait une prévalence encore élevée comprise entre 20 et 30% ce qui en ferait la dysfonction sexuelle masculine la plus courante^{*47-49}**.

Une double étude menée sur environ 500 hommes de la population générale dans cinq pays différents a établi un **IELT moyen compris entre 5 et 6 minutes^{*43,50}**. **La proportion d'hommes avec un IELT inférieur à 1 minute était de 2,5% et celle des hommes avec un IELT inférieur à 2 minutes était de 6%**. Cependant on ne peut pas affirmer que ces valeurs sont complètement exactes car elles ne prennent pas en compte les critères de mal-être et de chronicité^{*43,50}.

L'étude épidémiologique menée en Turquie par Serefoglu^{*51-52} en 2011 a été la première à déterminer des valeurs de prévalence pour les quatre catégories d'EP décrites par Waldinger et Schweitzer^{*30,44}. Cette étude s'est déroulée sur 2593

couples sélectionnés au hasard dont les résultats sont les suivants : 19,8% des hommes au total se sont plaints d'éjaculer prématurément et se répartissent de la manière suivante : 2,3% présentent une EP primaire, 3,9% une EP acquise, 8,5% une EP variable et 5,1% une EP subjective^{*51}.

Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude effectuée en 2013 en Chine par Gao selon les mêmes méthodes et portant sur 3016 hommes^{*53}. La proportion d'hommes se plaignant d'EP s'élevait à 25,8%. Par catégories, les résultats étaient respectivement de 3,2% pour l'EP primaire, 4,8% pour l'EP acquise, 11,4% pour l'EP variable et 6,4% pour l'EP subjective.

General male population					
Study	Population (n)	Lifelong PE (%)	Acquired PE (%)	Variable PE (%)	Subjective PE (%)
Serefoglu et al. 2011 [39]	2,593	2.3%	3.9%	8.5%	5.1%
Gao et al. 2013 [41]	3,016	3.2%	4.8%	11.4%	6.4%
Outpatient clinic					
Study	PE patients (n)	Lifelong PE (%)	Acquired PE (%)	Variable PE (%)	Subjective PE (%)
Fasolo et al. 2005 [78]	2,658	21.4%	69.8%	Not specified: 8.8%	
Serefoglu et al. 2010 [38]	261	62.5%	16.1%	14.5%	6.9%
Zhang et al. 2013 [40]	1988	35.7%	28.1%	12.7%	23.5%

Tableau 4. Répartition des patients atteints d'EP selon les syndromes d'EP dans la population générale et chez des patients ambulatoires de cliniques en Turquie et en Chine^{*33}

Les valeurs de prévalence totale d'environ 20 et 26% d'hommes atteints d'EP coïncident avec les valeurs élevées de prévalence obtenues dans les précédentes études.

En se basant sur les définitions plus restrictives de l'ISSM ou du DSM-5 avec un IELT d'environ une minute, **la prévalence de l'EP Permanente se situe plus probablement autour de 2 à 3% de la population générale masculine.**

On remarque également qu'une **prévalence de l'EP Acquise d'environ 4%** est cohérente avec la valeur d'environ 6% d'hommes ayant un IELT de moins de 2 minutes.

On estime que dans la population générale, environ 6 à 8% des hommes sont atteints d'EP primaire ou d'EP acquise. Ils ne représentent donc que 20 à 30% des hommes se plaignant d'EP mais comme ils sont généralement les plus atteints et les plus perturbés par leur trouble, ils représentent plus des 2/3 de ceux qui souhaitent un traitement. **La grande majorité des patients sont par conséquent ceux atteints d'EP variable et d'EP subjective** mais pas forcément ceux en désir de soins (dans l'étude de Serefoglu, seuls 10% des hommes se plaignant d'EP avaient consulté un médecin^{*51}). Cela explique des taux de prévalence

significativement différents entre ceux obtenus dans la population générale ou ceux des données cliniques.

Il est aussi intéressant de noter que dans les deux études cliniques chinoises et turques, les hommes ayant une EP acquise étaient plus demandeurs ou susceptibles de demander un traitement que ceux ayant une EP primaire. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients avec une EP primaire se sont habitués à leur trouble alors que dans les cas d'EP acquise, la survenue soudaine d'une souffrance psychologique peut entraîner des comportements de recherche de traitement plus fréquents. On peut donc supposer qu'il existe là-aussi une disparité dans l'incidence des différentes catégories d'EP entre la population générale et les hommes qui recherchent activement un traitement. Ceci peut être un obstacle supplémentaire dans la compréhension de l'incidence de chaque catégorie d'EP^{*46}.

Comme la définition actuelle de l'EP est limitée à la pénétration vaginale, les études concernant la prévalence de l'EP chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes sont limitées. La prévalence de l'EP chez les homosexuels masculins a été étudiée en 2012 dans une cohorte de 2640 hommes en Amérique du Nord. Les résultats établis à partir du questionnaire diagnostic PEDT (Cf. Annexe 4^{*54}) indiquent que 8 à 12% des sujets présentent un risque élevé d'EP selon les âges^{*55}.

5. ETIOLOGIE DE L'EJACULATION PREMATUREE

L'existence des quatre catégories distinctes d'EP implique qu'il n'y a pas une physiopathologie en particulier mais des causes différentes. Même si les hommes qui ont une EP primaire ou une EP acquise partagent les caractéristiques de latence éjaculatoire courte, de perception d'un contrôle éjaculatoire diminué ou absent et de présence de conséquences personnelles négatives, elles diffèrent en terme de démographies et d'étiologies. La difficulté historique à déterminer clairement ce qui constitue l'EP a conduit les scientifiques à lister des facteurs étiologiques potentiels ou établis assez variés. On a longtemps supposé que les facteurs responsables d'EP étaient essentiellement d'origine psychologique ou interpersonnelle, mais les études et hypothèses de ces dernières années suggèrent plutôt que :

- **L'EP permanente aurait pour origine une interaction complexe de facteurs neurobiologiques, génétiques, endocriniens et épigénétiques.**

- L'EP acquise est généralement due à des problèmes psychologiques ou relationnels, une anxiété de performance sexuelle, une dysfonction érectile, une inflammation ou infection prostatique, une hyperthyroïdie, ou bien à l'effet d'un sevrage de médicaments ou de drogues.
- L'EP subjective est principalement liée à des facteurs psychologiques et culturels.
- L'EP variable naturelle n'est pas pathologique, c'est une forme inconstante d'EP qui se manifeste suivant l'intensité de stimulation, l'état de relaxation, le niveau de frustration et le contexte du trouble, facteurs qui sont réversibles.

5.1. FACTEURS NEUROBIOLOGIQUES

En 1998, Waldinger a émis l'hypothèse selon laquelle **l'EP primaire pourrait être due à une diminution globale de la neurotransmission sérotoninergique au niveau central qui serait liée à une hyposensibilité des récepteurs 5-HT_{2C} et/ou une hypersensibilité des récepteurs 5-HT_{1A}^{*56}**. Comme la 5-HT tend à retarder l'éjaculation, les hommes ayant une faible neurotransmission sérotoninergiques et/ou une hyposensibilité des récepteurs 5-HT_{2C} auraient naturellement un seuil d'excitation sexuelle et d'éjaculation réduit par rapport à la normale. Cependant, le dérèglement de la neurotransmission sérotoninergique ne permet d'expliquer qu'un faible pourcentage (2 à 5%) des hommes se plaignant d'EP dans la population générale^{*44}.

En 2014 Waldinger a noté que beaucoup d'hommes atteints d'EP primaire qui se caractérisent par des éjaculations précoces, un contrôle diminué de l'éjaculation et des conséquences personnelles négatives, présentaient aussi des érections précoces et une détumescence immédiate du pénis après éjaculation. Il a ainsi identifié ce phénomène comme des symptômes d'un état physique « hypertonique aigu » ou « hyperérotique » lors des rapports sexuels. Waldinger émet l'hypothèse actuelle que **l'EP primaire ne se limiterait pas seulement à une diminution de la neurotransmission sérotoninergique, mais serait modulée par une interaction plus complexe du système nerveux central, du système nerveux périphérique et du système endocrinien^{*57}**. Cela signifie donc qu'en plus des processus de neuromédiation sérotoninergique, il faudrait inclure l'activité des autres neurotransmetteurs (comme par exemple, l'augmentation de la neurotransmission de l'ocytocine et/ou de la dopamine), inclure aussi les processus

endocriniens (comme la diminution du fonctionnement de la prolactine ou une activité accrue des facteurs gonadotrophiques), et tenir compte également des systèmes nerveux périphériques sympathique et parasympathique.

Même s'il y a moins de données disponibles qu'avec la 5-HT, on sait maintenant que la dopamine et l'ocytocine jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de l'éjaculation (Cf. 1.5.2 et 1.5.3). Les études pharmacologiques les plus récentes indiquent que le blocage des récepteurs dopaminergiques D3 avec un antagoniste hautement sélectif prolonge la latence de l'éjaculation et la période réfractaire post-éjaculatoire, probablement en inhibant spécifiquement la phase d'expulsion de l'éjaculation^{*58}. Par conséquent, une composante particulière de la voie dopaminergique cérébrale semble être spécifiquement impliquée dans le contrôle de la réponse éjaculatoire.

De même, de nouveaux antagonistes sélectifs des récepteurs de l'ocytocine en cours de développement ont montré chez le rat un effet inhibiteur sur la phase d'émission au niveau périphérique et thoracospinal, et sur les deux phases d'émission et d'expulsion au niveau central et lombospinal^{*59}.

De nouvelles recherches neurobiologiques et pharmacologiques sont nécessaires pour pleinement identifier le fonctionnement et les interactions qui existent entre les différents neuromédiateurs impliqués dans l'éjaculation.

5.2. FACTEURS GENETIQUES

5.2.1. Facteurs héréditaires

Déjà en 1943, Schapiro émettait l'hypothèse que l'hérédité jouait un rôle dans l'étiologie car il observe que dans certaines familles, il existe plusieurs membres atteints d'EP^{*37}.

En 1998, Waldinger va tenter de confirmer cette hypothèse à travers une étude portant sur les membres familiaux de 14 hommes présentant une EP primaire. Il a observé qu'une très forte proportion (88%) des hommes parents au premier degré avaient eux aussi un IELT de moins d'une minute. Cependant la faible taille de l'échantillon ne permettait pas d'apporter une preuve formelle^{*60}.

Jern s'est intéressé en 2007 aux facteurs de risques génétiques et environnementaux des troubles de l'éjaculation sur une population de 1196 jumeaux

finlandais. Ses résultats ont démontré une influence génétique modérée (variance de 28%) sur la propension à éjaculer trop rapidement, influence qui s'interprète plutôt comme une prédisposition^{*61}.

Il n'y a pas encore à ce jour de certitudes d'une hérédité familiale comme origine possible de l'EP primaire.

5.2.2. Polymorphismes génétiques

Janssen a été le premier à mener une étude ADN sur l'EP en 2009^{*62}. Il s'est penché sur le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) à travers un groupe de 89 hommes atteints d'EP primaire en comparaison d'un groupe témoin de 92 hommes sains. Ses résultats indiquent que dans le groupe des hommes atteints d'EP primaire, ceux qui ont un génotype LL ont éjaculé 100% plus vite que le génotype SS et 90% plus vite que le génotype SL (avec respectivement 13 secondes vs. 26s et 25s). Mais il n'y avait cependant pas de différence dans la prévalence de ces trois génotypes entre les deux groupes d'hommes. Ceci tend à montrer que la cause génétique ne peut expliquer l'EP primaire à elle seule, mais elle engendrerait plutôt une prédisposition chez certains hommes dans la manifestation de la pathologie.

D'autres chercheurs ont eux aussi conduit des études sur ce polymorphisme avec des résultats pour le moins mitigés. En effet, une étude vient confirmer les résultats de la précédente^{*63}, une autre ne montre pas de lien entre ce polymorphisme et l'EP^{*64}, et une dernière indiquait un résultat inverse avec une prévalence plus élevée de génotypes SS chez les patients avec EP primaire^{*65}.

Janssen a également étudié en 2014 avec la même méthode le rôle du polymorphisme C(1019)G du gène du récepteur 5-HT1A sur la durée de l'IELT sur un échantillon de 54 hommes avec EP primaire^{*66}. Il a été démontré que les hommes avec un génotype CC éjaculaient en 14,5 secondes, soit 190% plus vite que le génotype CG (27,7s) et 250% plus vite que le génotype GG (36,0s).

Il a enfin exploré le rôle du polymorphisme Cys23Ser du récepteur 5-HT2C sur la durée de l'IELT chez 64 hommes atteints d'EP primaire. Il a établi que les hommes avec un génotype (Cys/Cys) éjaculaient 79% plus vite que ceux ayant un génotype (Ser/Ser) (22,6 sec vs. 40,4 sec).^{*67}

Après l'influence des polymorphismes du système sérotoninergique, un nouvel axe de recherche qui porte sur les répétitions en tandem du gène du transporteur de dopamine (DAT-1) se développe et vient confirmer le rôle de modulateur de l'éjaculation de la dopamine. Santtila a ainsi pu démontrer en 2010 que les hommes ayant des répétitions en tandem plus longues (genotype 10R10R) avaient une activité dopaminergique diminuée et une plus grande susceptibilité à éjaculer rapidement^{*68}. En 2017, Jern a démontré un lien entre les symptômes d'EP et le polymorphisme de la Catechol-O-Methyltransferase (COMT), enzyme impliquée dans le catabolisme de la dopamine^{*69}.

Quelques rares études ont été conduites sur le polymorphisme génétique des récepteurs de l'ocytocine et de la vasopressine^{*70}. Les premiers éléments de réponse ne semblent pas établir de prédominance de l'un de ces polymorphismes chez les hommes atteints d'EP.

En résumé, les données de recherche disponibles tendent à démontrer qu'individuellement, il existe bien des polymorphismes génétiques qui exercent une influence sur la durée de l'éjaculation, mais dont l'impact est relativement faible. Il est cependant probable que des hommes présentant plusieurs variances génétiques soient plus prédisposés à développer une EP. Des études supplémentaires dans ce domaine sont nécessaires car elles sont encore insuffisantes et parfois controversées.

5.3. FACTEURS DE RISQUE ORGANIQUES

5.3.1. Facteurs endocriniens

Bien qu'il soit bien décrit que la sexualité et la reproduction masculines sont hormonalement régulées, l'association entre le contrôle endocrinien et le réflexe éjaculatoire n'est pas encore complètement élucidée.

5.3.1.1. Hormones thyroïdiennes

Il a été signalé que la plupart des patients atteints de troubles hormonaux thyroïdiens (hyper et hypothyroïdie) éprouvent des désordres sexuels comme l'EP. Dans son étude de 2005, Carani indiquait que chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie (caractérisée biologiquement par une diminution du taux de TSH et une

augmentation du taux de T4 libre dans le sang), la prévalence d'EP était de 50%, alors que chez les hommes atteints d'hypothyroïdie, la prévalence était de 7,1%. Après normalisation des taux d'hormones thyroïdiennes, la prévalence chutait de 50 à 15% chez les sujets hyperthyroïdiens et l'IELT doublait^{*71}. L'excès d'hormones thyroïdiennes et l'EP acquise sont donc cliniquement liés bien que la pathogenèse exacte soit encore obscure.

L'hyperthyroïdie est désormais considérée comme un facteur de risque étiologique réversible de l'EP acquise. A noter cependant que l'hyperthyroïdie est relativement rare chez les hommes, avec une prévalence qui serait de 0,2% et est plus fréquente chez les hommes de plus de 60 ans. Cette origine ne concerne donc que très peu de patients.

5.3.1.2. Stéroïdes sexuels et prolactine

Une étude ancienne n'a révélé aucune différence significative dans les niveaux d'hormones sexuelles (hormone lutéinisante (LH) et testostérone libre et totale) entre des hommes avec et sans EP^{*72}. En revanche, Corona en 2008, décrivait que les taux sériques de testostérone totale et libre étaient plus élevés chez les jeunes patients avec EP (25 à 40 ans). Il a suggéré dans cette étude que la testostérone jouait un rôle excitateur dans le contrôle du réflexe éjaculatoire^{*73}. Une autre étude de Mohseni en 2014 a révélé que les taux sériques de testostérone libre et d'hormone folliculostimulante (FSH) étaient plus élevés chez les patients atteints d'EP que chez les hommes normaux^{*74}.

En 2009, le même Corona signalait de faibles taux de prolactine chez les patients atteints d'EP. De faibles taux de prolactine ont également été observés chez des patients présentant une forte anxiété et sentiment de culpabilité pendant la masturbation, suggérant des perturbations de la voie neurologique impliquant la sérotonine et ses récepteurs^{*75}.

Canat en 2016 ne constatait pas de différences significatives entre les taux sériques de testostérone totale, de testostérone libre et de FSH entre les patients atteints d'EP et les témoins. Elle indiquait par contre des taux plus faibles de LH et de prolactine chez les patients avec EP^{*76}.

Enfin, la récente étude d'Abu El-Hamd en 2018 ne montre pas de différence significative entre les taux sériques de testostérone (totale et libre), de FSH, de LH et de prolactine chez les patients atteints d'EP par rapport aux témoins^{*77}.

Même si les résultats diffèrent, il semble que plusieurs mécanismes soient possibles pour relier les niveaux d'androgène avec le phénomène complexe de l'éjaculation. Des études cliniques sont actuellement en cours afin d'établir le rôle exact de la testostérone dans les troubles éjaculatoires. L'hypoprolactinémie chez les patients avec une EP serait plutôt une conséquence qu'une cause d'EP.

En conséquence, l'hypoprolactinémie et les taux relativement élevés de testostérone ne peuvent pas être considérés comme des étiologies de l'EP acquise.

5.3.1.3. Diabète

La prévalence de l'EP est augmentée chez les patients diabétiques non insulino-dépendants (DNID) bien que la pathogenèse exacte de l'EP chez les patients diabétiques ne soit pas bien connue^{*78,79}. **Il a été proposé que l'EP chez les patients diabétiques puisse être secondaire à des facteurs psychogènes** tels que l'anxiété de performance, la dépression, ou bien à des facteurs organiques tels que la neuropathie diabétique, qui peuvent être impliqués dans la physiopathologie de l'EP puisque l'éjaculation est sous l'influence du système nerveux autonome et de ses neurotransmetteurs centraux et périphériques^{*78,80}.

Bellastella en 2015 a montré une prévalence similaire de l'EP chez des jeunes hommes atteints de diabète de type 1 en comparaison à celle d'un groupe témoin de même âge. Il est intéressant de noter que chez les patients diabétiques atteints d'EP il a constaté une variabilité hypoglycémique plus élevée^{*81}.

5.3.2. Facteurs de risques urologiques et néphrologiques

5.3.2.1. Prostatites

La prostatite aiguë et chronique, la prostatodynie et le syndrome douloureux pelvien chronique sont associés à l'EP, à la dysfonction érectile et à l'éjaculation douloureuse^{*82-84}. Plusieurs études font état de l'EP comme le principal symptôme de trouble sexuel chez les hommes atteints de prostatite chronique ou de syndrome douloureux pelvien chronique, avec une prévalence allant de 26 à 77%^{*85}.

Le lien physiopathologique entre la prostatite chronique, la dysfonction érectile et l'EP est encore inconnu. On pense que l'inflammation prostatique pourrait entraîner une altération de la sensation et de la modulation neurophysiologique du réflexe

d'éjaculation, mais les preuves à l'appui de cette hypothèse manquent^{*84-86}. On sait par contre que le traitement antibiotique de la prostatite bactérienne chez les hommes avec une EP acquise est efficace car il a permis une augmentation de l'IELT de 2,6 fois et une amélioration du contrôle éjaculatoire chez 83,9 % des sujets^{*86}.

5.3.2.2. Varicocèle

La varicocèle est une affection urologique courante touchant de 15% à 35% de la population générale masculine^{*87}. Elle correspond à une dilatation des veines situées au niveau du cordon spermatique et entraîne une augmentation du volume du testicule touché. Même si pour le moment le mécanisme exact est encore difficile à expliquer, une association a été trouvée entre les varicocèles et l'EP chez des patients consultant pour un dysfonctionnement sexuel, notamment dans une large étude de Lotti en 2009^{*88}. Il y démontre que les signes et les symptômes de prostatites sont plus courants chez les patients avec varicocèles et que ceux-ci se plaignent plus souvent d'EP. Quelques études ont émis l'hypothèse que les varicocèles pourraient entraîner une congestion intra-pelvienne et une inflammation prostatique, ce qui serait le principal facteur responsable de l'apparition de l'EP, du moins chez certains sujets^{*89-91}. Il semble d'après deux études différentes qu'un traitement chirurgical par varicocélectomie améliore de façon significative les symptômes d'EP et la fonction hormonale testiculaire chez les patients atteints de varicocèle^{*92-93}.

5.3.2.3. Enurésie

Koyuncu, en 2014, dans une étude incluant 137 patients avec une EP primaire dont 57 présentant une énurésie, a démontré une forte corrélation négative entre l'IELT et la gravité de l'énurésie avec un IELT plus court chez les hommes ayant une énurésie sévère. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, identifier un mécanisme sous-jacent commun et élucider la physiopathologie exacte^{*94}.

5.3.2.4. Insuffisance rénale chronique

Les troubles éjaculatoires et principalement l'EP, sont couramment rencontrés par les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). Bien que les recherches soient limitées pour expliquer ce lien, il pourrait être dû aux troubles endocriniens, neurogènes et psychogènes qui surviennent secondairement à l'insuffisance rénale.

Une transplantation rénale réduirait la prévalence et la sévérité de l'EP chez ces patients^{*95}.

5.3.3. Facteurs neurologiques

L'EP pourrait être secondaire à des maladies neurologiques comme la sclérose en plaques, des neuropathies périphériques et des processus d'expansion médullaire^{*96}. Cependant, les données sur les causes neurologiques de l'EP sont insuffisantes et justifient de nouvelles recherches.

5.3.4. Facteurs physiologiques

5.3.4.1. Hypersensibilité pénienne

En fait, on en sait peu sur l'intensité des stimuli requise pour induire l'éjaculation, ou sur l'influence du cortex cérébral sur le réflexe éjaculatoire. Par contre on sait que la densité des récepteurs sensoriels au niveau du gland est plus élevée que dans toute autre région du corps.

Déjà en 1996, Xin étudiait les niveaux de sensibilité du pénis et montrait que les patients atteints d'EP avaient une hypersensibilité et une hyperexcitabilité du gland, ce qui pouvait donner lieu à une éjaculation incontrôlée^{*97}.

Plus tard Zhang a prouvé en 2009 que le nombre moyen de fibres nerveuses au niveau du nerf dorsal du pénis chez les patients atteints d'EP primaire était plus élevé que la normale, ce qui peut induire une sensibilité accrue^{*98}.

Cela est confirmé par les résultats d'une très récente étude chinoise indiquant que les branches du nerf dorsal pénien des patients atteints d'EP primaire sont plus nombreuses et plus épaisses que chez les hommes sans EP primaire^{*99}.

Il y a également une forte corrélation entre la latence éjaculatoire et les seuils sensoriels pénien, les hommes avec EP ayant une réponse sensorielle accrue à l'électrostimulation pénienne^{*100}.

En 2009, Dinsmore et Wyllie montraient l'efficacité d'un spray d'anesthésique local appliqué au niveau du gland chez 300 patients atteints d'EP selon les critères de l'ISSM^{*101}. En effet le délai d'éjaculation était 6 fois plus long que chez ceux ayant reçu un placebo. Cette étude clinique vient renforcer l'hypothèse que **l'hypersensibilité pénienne est un facteur majeur dans la manifestation de l'EP**. De plus, plusieurs études ont permis de démontrer un allongement significatif de l'IELT lors de l'ablation ou la neuromodulation du nerf dorsal du pénis et ce par

différentes méthodes (neurotomie sélective^{*99,102-104}, cryoablation^{*105} ou radiofréquence pulsée^{*106}).

Récemment, Guo a rapporté qu'il existe une association dose-dépendante entre les seuils de sensibilité vibratoire de la peau pénienne et l'EP. Là également, son étude a montré que les patients atteints d'EP primaire présentaient une hypersensibilité pénienne en termes de seuils sensoriels périphériques. L'utilisation du seuil sensoriel vibratoire pénien pourrait ainsi servir d'outil de mesure pour déterminer la sévérité de l'EP^{*107}.

Plusieurs particularités ou anomalies anatomiques au niveau du pénis comme un frein court, une hypertrophie du prépuce ou une circoncision ont été supposées comme étant des causes possibles d'hypersensibilité pénienne et donc d'EP.

- **Frein du pénis court**

Le frein (ou frenulum) est la languette de peau qui retient le prépuce à la face inférieure du gland. En 2010, Gallo a découvert que dans son étude portant sur 137 hommes se plaignant d'EP primaire, 43% des patients présentaient l'anomalie génitale de posséder un frein court. Après un traitement chirurgical par frénectomie pénienne, leur IELT a augmenté de façon très significative puisque qu'il a grandi de 149% et leur score au PEDT était amélioré de 38%^{*108}.

La présence anatomique d'un frein court serait un facteur de risque potentiel d'EP.

- **Hypertrophie du prépuce**

En 2006, Zhang affirmait que la présence d'une hypertrophie du prépuce avait un lien direct ou indirect avec l'EP^{*109}. En effet, sur 52 patients souffrant d'EP ayant un prépuce hypertrophié, 54,9% étaient considérés comme guéris et 76,5% comme améliorés 12 mois après avoir été traités chirurgicalement par circoncision (cf paragraphe suivant).

En 2016, Gallo a confirmé ces résultats dans une autre étude plus complète. Sur 352 patients avec EP primaire, 208 d'entre eux avaient une hypertrophie du prépuce, soit environ 59%. Sur ces 208 hommes, 80 présentaient également un frein court, soit environ 38%. 27 ont accepté un traitement chirurgical par circoncision dont 20 avaient aussi un frein court. Six mois après l'intervention, leur IELT moyen avait

spectaculièrement augmenté de 535% et leur score au PEDT s'était amélioré de 61%^{*110}.

La présence anatomique d'une hypertrophie du prépuce pourrait être un facteur de risque d'EP.

- **Circoncision**

La circoncision est une intervention chirurgicale très courante qui consiste à retirer la totalité ou une partie du prépuce et qui est pratiquée depuis des siècles pour des raisons médicales, religieuses, culturelles, sociales ou autres... L'abondance des fibres nerveuses au niveau du prépuce explique sa grande sensibilité et sa fonction de tissu érogène. La circoncision supprime de manière radicale un grand nombre de récepteurs sensoriels, diminuant ainsi la sensibilité du gland.

Une étude turque de 2012 indique que **la circoncision pratiquée après l'âge de 7 ans serait un facteur de risque d'EP**^{*111} et recommande que cette intervention soit plutôt effectuée dans les 3 premières années de vie des jeunes garçons.

La relation entre l'EP et la circoncision reste encore confuse car même si beaucoup d'études indiquent que la circoncision permettrait plutôt d'améliorer les symptômes d'EP^{*110,112-114}, la revue systématique la plus récente (qui regroupe les résultats de 12 études sur le sujet et inclue 10000 patients circoncis) affirme que la circoncision n'a pas d'effet sur l'EP^{*115}.

Il faudrait de nouvelles études avec un suivi de l'enfance à l'âge adulte et la détermination des risques à long terme de la circoncision infantile dans le développement de l'EP.

5.3.5. Déficience en Vitamine D

Une étude récente de novembre 2018 a comparé les taux sériques de vitamine D chez 40 patients souffrant d'EP primaire par rapport à 40 témoins sains. Les résultats indiquent que les 16 participants (soit 20%) qui avaient un taux de vitamine D significativement déficient faisaient tous partie du groupe avec EP primaire^{*116}. **Ce résultat indiquerait qu'un déficit en vitamine D est un potentiel facteur de risque d'EP.**

5.3.6. Déficience en acide folique ou Vitamine B9

En 2014, Yan a révélé dans son étude des taux sériques en acide folique significativement moins élevés chez 36 hommes atteints d'EP, 42 hommes atteints

de dysfonction érectile et 25 hommes atteints des deux affections, par rapport à 30 témoins^{*117}. D'autres études ont précédemment montré qu'il existe une corrélation entre la carence en acide folique et la dysfonction érectile^{*118}. Le lien entre les dysfonctions sexuelles et la déficience en acide folique s'expliquerait par le rôle de celui-ci dans le métabolisme de la 5-HT, du monoxyde d'azote et de l'homocystéine. **La déficience en acide folique serait ainsi un potentiel facteur de risque d'EP et de dysfonction érectile.**

5.3.7. Taux de magnésium dans le plasma séminal

Certaines études ont révélé des concentrations plasmatiques séminales de magnésium significativement plus faibles chez les hommes atteints d'EP^{*119}. Cette diminution entraîne une augmentation des concentrations de thromboxane A2, ce qui entraîne une augmentation du calcium intracellulaire endothélial et une baisse des concentrations en monoxyde d'azote, pour finalement provoquer une contraction des muscles lisses caverneux, ce qui pourrait être un facteur contribuant à l'EP^{*120-121}.

5.3.8. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, aussi appelé « syndrome X », désigne la coexistence de plusieurs troubles de santé d'origine lipidique, glucidique et/ou vasculaire associés à un excès de poids, chez un même individu. L'ensemble de ces désordres métaboliques augmente considérablement le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral. Ce syndrome est un véritable fléau mondial et on estime la prévalence en France à 22,5% chez les hommes^{*122}.

Une très récente étude coréenne a mis en évidence que le syndrome métabolique peut être un facteur de prédisposition indépendant pour le développement de l'EP acquise. Il y est constaté que les patients atteints de syndrome métabolique présentaient un risque 2,2 fois plus élevé d'EP acquise que les témoins mais aussi un lien avec d'autres dysfonctionnements éjaculatoires^{*123}. Le mécanisme sous-jacent n'a pas encore été élucidé, mais il existe au moins deux hypothèses. Premièrement, le syndrome métabolique pourrait induire une dépression, ce qui peut précipiter ou maintenir l'EP^{*124-125}; et deuxièmement, il induirait des changements dans la fonction des récepteurs sérotoninergiques, hypothèse majeure dans l'étiologie de l'EP.

5.3.9. Taux sériques de leptine

La leptine est une hormone synthétisée par les cellules graisseuses qui renseigne l'hypothalamus notamment sur la prise alimentaire, la régulation du poids et le comportement sexuel. Deux études ont montré que les taux sériques de leptine chez les patients atteints d'EP étaient significativement plus élevés que ceux de témoins sains et étaient négativement corrélés à l'IELT. De plus, l'utilisation du citalopram, un ISRS, pour traiter l'EP a entraîné une réduction des taux sériques de leptine. Le niveau de leptine pourrait être une mesure objective prometteuse pour le diagnostic de l'EP mais plus d'études sont nécessaires pour déterminer sa valeur prédictive réelle^{*126-127}.

5.4. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES

5.4.1. Anxiété et dépression

L'anxiété a été signalée comme cause d'EP par de nombreux auteurs et est ancrée dans la médecine sexuelle comme étant la cause la plus probable malgré le peu de données disponibles à l'appui de cette hypothèse. En 2004, Corona démontrait que les hommes atteints d'EP acquise présentaient plus de symptômes d'anxiété que la normale^{*128}. Cette observation a été confirmée en 2014 par Rajkumar qui indique **un lien significatif entre l'anxiété de performance pendant les rapports et l'EP acquise**^{*129}. Il montrera en 2015 que les hommes avec une anxiété préexistante sont plus susceptibles de souffrir d'anxiété de performance liée au sexe et d'avoir une EP sans dysfonction érectile associée^{*130}.

Plusieurs auteurs ont suggéré que **l'anxiété active le système nerveux sympathique et réduit le seuil éjaculatoire** par une phase d'émission de l'éjaculation plus précoce^{*62}. D'autres estiment qu'un niveau élevé d'anxiété, des préoccupations excessives au sujet de la performance sexuelle et du potentiel échec sexuel pourraient perturber un homme dans la surveillance de son niveau d'excitation et de ne plus être attentif aux signes et sensations qui précèdent le « point de non-retour »^{*131-132}.

Dans une étude coréenne de 2011, sur 334 sujets masculins avec dépression caractérisée, 25,4 % rapportaient une EP, ce qui concluait à une corrélation significative entre dépression et EP^{*133}.

A noter toutefois que l'anxiété et la dépression peuvent aussi être l'effet plutôt que la cause de l'EP (Cf. 6.1.1.1 et 6.1.1.2). Plusieurs études ont confirmé une relation à double sens entre l'anxiété, la dépression et l'EP^{*129-130,133-134}.

5.4.2. Alexithymie

L'alexithymie est un déficit dans l'identification et la communication des émotions. Ce trait de personnalité jouerait un rôle important dans les troubles psychosomatiques et autistiques.

En 2007, Michetti estimait que les caractéristiques de l'alexithymie, et en particulier un type cognitif orienté vers l'extérieur, peuvent être considérées comme des possibles facteurs de risque et/ou de maintien de l'EP. Il pense que l'alexithymie pourrait être une variable à prendre en compte pour de meilleurs diagnostics et traitements de l'EP^{*135}.

5.4.3. Phobie sociale

La phobie sociale peut caractériser à la fois l'EP primaire et l'EP acquise. Dans une étude de 2001, Figueira décrivait l'EP comme étant le dysfonctionnement sexuel le plus fréquent chez les hommes phobiques sociaux^{*136}. Coretti en 2006 a lui aussi établi que l'EP était fortement associée à la phobie sociale^{*137}, et donc potentiel facteur de risque dans le développement de l'EP. Enfin, l'étude de Tignol en 2006 montrait que sur 83 sujets souffrant d'EP, 47 % avaient des phobies sociales contre seulement 9% chez les 93 sujets témoins^{*138}.

5.4.4. Conjugopathie

La conjugopathie est un trouble d'ordre psychologique, proche de la dépression, potentiellement sévère, qui est la conséquence de relations conjugales insatisfaisantes.

D'après De Carufel^{*6}, l'EP pourrait ainsi trouver une explication dans les interactions négatives du couple avec différents aspects :

- la dysfonction sexuelle est l'expression d'un déni ou du refus de parler des problèmes relationnels du couple ;
- les émotions négatives résultant de problèmes relationnels (haine, hostilité envers la conjointe, vengeance, lutte de pouvoir, conflits d'intérêt) peuvent induire des difficultés de contrôle de l'excitation et donc de l'éjaculation ;
- la femme peut induire une EP chez l'homme pour le contrarier ou parce qu'elle ne souhaite pas de relations sexuelles ;
- l'homme peut induire une EP pour contrarier sa femme ou montrer sa domination.

Comme dans le cas de l'anxiété, si la conjugopathie peut être une cause d'EP elle peut aussi en être une conséquence.

5.4.5. Théories psychanalytiques

Les troubles sexuels peuvent être le résultat d'une réalité déformée et de fausses convictions sur la sexualité qui s'établissent dans l'enfance. Les mauvais comportements sont généralement exercés par les parents mais aussi par d'autres personnes à l'intérieur ou à l'extérieur de la famille^{*139}. Les théories psychanalytiques classiques ont identifié divers degrés de comportement sadique ou narcissique chez les personnes souffrant d'EP^{*140}. Quelques psychanalystes identifient les hommes qui éjaculent prématurément comme typiquement passifs et masochistes dans leur mariage et un caractère obsessionnel compulsif^{*141}.

Helen Kaplan estimait ainsi selon ces théories en 1974 que l'EP était le résultat d'une haine inconsciente et profonde des femmes^{*142-143}. En éjaculant rapidement, un homme "vole" symboliquement et physiquement l'orgasme de la femme. Cependant, Kaplan rejettera sa théorie quelques années plus tard en découvrant que les hommes atteints d'EP n'ont pas de névroses ou de troubles de la personnalité particuliers^{*143}.

En conclusion, les facteurs psychologiques comme étiologie de l'EP en général et de l'EP acquise en particulier devraient être réévalués car il est difficile de dire si la dimension psychologique est la cause ou bien la conséquence de l'EP acquise.

5.5. FACTEURS SEXOLOGIQUES

5.5.1. Désir sexuel hypoactif

Le désir sexuel hypoactif peut conduire à l'EP, en raison d'un désir inconscient d'abrégé la pénétration non désirée^{*144}.

Inversement, la diminution du désir sexuel peut aussi être une conséquence d'une EP chronique et frustrante. Un faible désir sexuel peut être dû à un manque d'excitation sexuelle, comme dans la dysfonction érectile.

5.5.2. Comorbidité avec la dysfonction érectile

Beaucoup d'études confirment le lien qui existe entre l'EP et la dysfonction érectile, (Cf. Annexe 5^{*145}) avec **une EP qui coexisterait chez 30 à 50 % des patients qui se plaignent de** dysfonction érectile^{*48-49,128}. Jannini montrait en 2005 que cette combinaison peut former un véritable cercle vicieux, car un homme atteint d'EP va essayer de contrôler son éjaculation en réduisant instinctivement son niveau d'excitation (ce qui peut entraîner une perte d'érection), et inversement lorsqu'un homme a des difficultés à obtenir une érection, il va nécessairement augmenter son excitation (ce qui peut conduire à l'EP)^{*146}.

Les hommes atteints de dysfonction érectile peuvent avoir besoin d'une stimulation manuelle plus élevée pour obtenir une érection, ou même avoir besoin de précipiter intentionnellement les rapports sexuels pour éviter la fin précoce de l'érection, ce qui entraîne une EP. De plus l'anxiété de performance provoquée par leur dysfonction érectile n'a pour effet que d'empirer l'EP. Dans une étude portant sur 2914 patients avec dysfonction érectile traités par inhibiteurs de phosphodiesterases de type 5 (IPDE5), environ 50% d'entre eux avaient également une EP dont 84 % avaient été améliorés par le traitement de la dysfonction érectile^{*147}.

De façon inverse, la dysfonction érectile peut venir se superposer à l'EP à cause des efforts visant à réduire au minimum l'excitation sexuelle. De même, l'anxiété engendrée par la faible performance sexuelle et l'absence de contrôle de l'éjaculation caractéristiques de l'EP peuvent générer une dysfonction érectile secondaire^{*148}.

McMahon a démontré par ailleurs que **les symptômes d'EP étaient plus sévères lorsqu'il y a une dysfonction érectile associée**^{*149}.

Alors qu'il est peu probable que la dysfonction érectile soit un facteur étiologique de l'EP primaire, il y a des preuves que l'EP acquise est associée à la dysfonction érectile^{*150}.

5.5.3. Dysfonction sexuelle de la partenaire

Les dysfonctions sexuelles féminines comme par exemple, l'anorgasmie, l'hypoactivité sexuelle, l'aversion sexuelle, les troubles de l'excitation sexuelle ou le vaginisme peuvent également être liées à une EP acquise^{*151}.

La dysfonction sexuelle féminine peut être secondaire à l'EP masculine avec ou sans dysfonction érectile associée, ce qui en fait une complication fréquente. Dans

d'autres cas, l'EP peut être le résultat de difficultés cachées de l'excitation féminine^{*152}.

Les influences des partenaires mettent l'accent sur la nécessité de diagnostiquer et de traiter le couple et pas seulement le patient^{*153}.

5.5.4. Technique sexuelle

Selon Zilbergeld^{*154}, le contrôle de l'éjaculation résulterait d'un apprentissage conscient ou inconscient dans l'utilisation de techniques efficaces pour retarder l'éjaculation. Les hommes ayant un bon contrôle de l'éjaculation ont rapporté des changements dans leur comportement pendant l'activité sexuelle pour retarder l'éjaculation. Ces changements comprenaient par exemple la relaxation des muscles pelviens, le ralentissement du tempo et la modification de la profondeur ou du type de poussée. Cependant, l'auteur n'a rapporté aucune donnée quantifiable et n'a pas utilisé de groupe témoin composé d'hommes ayant un mauvais contrôle éjaculatoire^{*128}.

5.5.5. Expérience sexuelle précoce

Masters et Johnson suggéraient que le conditionnement précoce était une cause importante d'EP primaire. Les hommes dont les premières expériences sexuelles sont caractérisées par une précipitation et une nervosité (comme par exemple faire l'amour sur la banquette arrière d'une voiture, avoir un rapport avec une prostituée ou avoir une mauvaise éducation sexuelle), seraient devenus conditionnés pour éjaculer rapidement^{*155-156}. Seulement deux ou trois rapports sexuels précipités ont été jugés nécessaires avant qu'un modèle d'EP soit établi. Cependant, il n'existe pas de comparatif entre les antécédents sexuels d'hommes atteints d'EP avec un groupe témoin, on ne sait donc pas si ces expériences de conditionnement précoce sont spécifiques aux éjaculateurs prématurés.

5.5.6. Fréquence de l'activité sexuelle

Il existe des données contradictoires concernant un possible lien entre la fréquence de l'activité sexuelle et l'EP, certaines études montrant que l'EP est associée à une activité sexuelle moins fréquente^{*38,157-158} et d'autres ne constatant aucune relation entre les deux^{*136}.

Le mécanisme qui expliquerait une telle relation n'a pas encore été précisé. Une activité sexuelle fréquente permettrait une meilleure identification des signes et

sensations précédant l'éjaculation, une augmentation du seuil éjaculatoire, une diminution de l'anxiété et de la sensibilité pénienne.

5.6. CAUSE IDIOPATHIQUE

Le pourcentage de patients ayant une EP de cause inconnue n'est actuellement pas disponible. Il était fréquent jusqu'alors de considérer ces patients comme psychogènes. Cependant, ce n'est pas correct et le terme psychogène devrait être remplacé par celui d'EP "idiopathique"^{*159}. Les recherches futures apporteront de nouveaux éléments physiopathologiques et le nombre de sujets atteints d'EP idiopathique (probablement la majorité pour l'instant), diminuera progressivement.

5.7. IATROGENIE

L'EP peut être d'origine iatrogène et causée par des drogues comme l'amphétamine, la cocaïne et les médicaments dopaminergiques^{*96,160-161}. Un rapport de cas de 2018 fait état que 40 à 50% d'hommes atteints de la maladie de Parkinson ont développé une EP acquise. Les symptômes d'EP acquise se sont développés lorsque les patients prenaient des médicaments antiparkinsoniens, ce qui suggère un possible effet iatrogène. A noter que ces symptômes étaient sévères, d'apparition soudaine, mais environ 4 ans après le début de la maladie de Parkinson, ce qui peut nous faire penser que la progression du Parkinson contribue à la survenue de l'EP^{*162}.

Une autre cause possible de l'EP acquise serait un effet de sevrage après l'arrêt de traitement par ISRS^{*160}.

Les données sur l'EP d'origine médicamenteuse sont insuffisantes et justifient de nouvelles recherches.

6. LES CONSEQUENCES DE L'EJACULATION PREMATUREE

L'EP n'est pas une maladie en soi mais c'est un trouble qui devient problématique s'il est une source de gêne, d'inconfort ou de détresse pour la personne qui s'en plaint ou pour sa partenaire. Ainsi, les conséquences de l'EP, essentiellement d'ordre psychologique, peuvent être très négatives, pour le sujet comme pour le couple, à tel point qu'elles sont un des critères essentiels qui caractérisent les définitions actuelles de l'EP.

6.1. CONSEQUENCES SUR LE PATIENT

6.1.1. Psychologiques, sociales et comportementales

Beaucoup d'études ont montré que la détresse psychologique est associée à l'EP et que ces conséquences négatives concernent les patients mais aussi très souvent leurs partenaires. En 2008, Rosen et Althof ont passé en revue 11 études de 1997 à 2007, qui traitent des conséquences psychosociales et sur la qualité de vie de l'EP sur l'homme, son partenaire et l'aspect relationnel^{*163-164}. Toutes les études ont confirmé un niveau élevé de détresse personnelle chez les hommes atteints d'EP (64% *versus* 4%) et leurs partenaires féminines^{*41}.

Le tableau 5 est une liste non-exhaustive des différents effets psychologiques négatifs pouvant se manifester chez les hommes atteints d'EP.

Frustration
Colère
Déception
Sentiment d'échec
Sentiment d'infériorité
Sentiment d'insécurité
Culpabilité
Humiliation
Peur
Déni
Inhibition relationnelle
Dépression
Résignation
par pudeur ou ignorance des possibilités thérapeutiques ?

Tableau 5. Effets négatifs de l'EP sur le patient ^{*D'après Rosen,2004}

Le poids de l'EP pour les patients se manifeste à trois niveaux différents: sur leur état émotionnel, sur leur santé et sur leur relation^{*165}. Au niveau émotionnel, il y a souvent un sentiment d'embarras et de honte de ne pas être en mesure de satisfaire leur partenaire et **les patients ont souvent une faible estime de soi, des sentiments d'infériorité^{*166}, d'anxiété, de colère et de déception**. Les hommes se sentent

frustrés par leur EP et par la façon dont elle affecte leur intimité avec leurs partenaires et leurs relations sexuelles^{*167}. **Ils présentent une plus faible confiance en eux sur le plan sexuel et un taux de satisfaction de leur qualité de vie générale inférieur** à ceux des témoins^{*168-169}.

Les hommes atteints d'EP sont plus susceptibles de déclarer être insatisfaits de leurs relations sexuelles (31% *versus* 1% chez les sujets sans EP)^{*41}, et la fréquence de leurs rapports est beaucoup plus faible^{*169}. Ils ont souvent de la difficulté à établir ou à maintenir des relations car ils peuvent penser qu'ils ne donnent pas une satisfaction sexuelle adéquate et sont plus susceptibles de tromper leur partenaire car ils ont l'impression que leur partenaire n'est pas fidèle à leurs sentiments^{*165}.

A noter que l'impact négatif sur les hommes célibataires atteints d'EP peut être plus important que sur les hommes en couple car l'EP constitue un obstacle à la recherche et à l'établissement de nouvelles relations^{*166}. Il est aussi intéressant de noter que les hommes avec une EP subjective et une latence éjaculatoire normale semblent avoir une souffrance psychologique plus importante que celle des autres catégories d'EP^{*133}.

6.1.1.1. Anxiété

De multiples facteurs de stress de la vie quotidienne peuvent mener à l'anxiété et induire à leur tour une dysfonction sexuelle masculine et féminine. Chez l'homme ces facteurs peuvent précipiter l'EP, probablement en raison d'un déséquilibre temporaire des mécanismes neurologiques de l'éjaculation^{*40}. Les facteurs de stress psychosociaux font partie de la vie de tous les jours mais en plus de ces facteurs, **le dysfonctionnement sexuel lui-même peut conduire à une anxiété spécifique dite de performance**^{*170}. Cette anxiété est liée à l'absence de confiance en soi, de paraître et de se sentir séduisant (image corporelle), pour satisfaire sexuellement son partenaire, et éprouver un sentiment général d'autosatisfaction^{*154}.

L'anxiété liée aux relations sexuelles chez les hommes avec EP est de 30,7% contre 7,7% chez les sujets sans EP^{*171}.

Même s'il est plus probable que l'anxiété soit une conséquence de l'EP, il existe comme nous avons pu le voir précédemment dans les étiologies possibles de l'EP des preuves que l'anxiété puisse également être la cause du trouble. Si l'anxiété n'est pas nécessairement présente lors de l'apparition des symptômes d'EP, on sait qu'elle peut engendrer une sorte de « cercle vicieux » en auto-entretenant, voire même en aggravant l'affection^{*129}. En empêchant l'homme de se concentrer sur son

niveau d'excitation, l'anxiété de performance va diminuer voire supprimer le contrôle volontaire qu'il peut avoir sur son excitation sexuelle et in fine son éjaculation^{*172}. A chaque échec, l'anxiété de performance augmente et peut finir par entraîner un comportement d'évitement sexuel^{*173}. L'EP primaire, qui est la catégorie d'EP où la latence éjaculatoire est souvent la plus faible, a été associée à une plus grande anxiété sociale et une tendance plus forte à éviter les situations conflictuelles^{*174}.

6.1.1.2. Dépression

De nombreuses études font référence à un lien entre EP et état dépressif^{*175}. De la même manière que pour l'anxiété, la dépression est potentiellement un effet et/ou l'origine de l'EP. Dans une étude de 2013, Zhang a établi qu'**environ 27% des patients atteints d'EP souffraient de dépression**^{*176}. De plus, il a démontré une association significative entre la dépression et la chronologie de l'EP. Plus précisément, il y a une augmentation du risque de survenue de dépression quand l'EP se manifeste depuis une durée supérieure à un an. Laumann et ses collègues ont établi que le **risque de dépression était multiplié par 2,9 chez les hommes atteints d'EP**^{*48}.

6.2. CONSEQUENCES SUR LE PARTENAIRE ET SUR LE COUPLE

Cela peut sembler évident, mais l'EP a également une influence négative directe sur la sexualité des partenaires féminines. A la fois les hommes ainsi que leurs partenaires affirment subir des effets négatifs et des difficultés interpersonnelles liés à l'EP et une altération globale de leur qualité de vie^{*41,164,169}.

En 2005, Patrick rapportait que **la satisfaction sexuelle des partenaires d'hommes atteints d'EP était faible ou très faible dans 61,8% des cas versus 10,1 % pour les sujets sans EP**. De plus, 44% des partenaires évaluaient leur degré de détresse personnelle comme "assez élevé" ou "extrême" contre 3% dans le groupe témoin^{*41}. Par la suite, Burri indiquera en 2014 que les femmes du groupe EP avaient **près de 7 à 10 fois plus de chances d'avoir des troubles sexuels** que les témoins^{*177}. Limoncin et ses collègues ont entrepris en 2013 une étude spécifique sur la relation entre l'EP et la détresse sexuelle chez la partenaire féminine^{*178}. Ils ont pour cela créé un questionnaire qui a été validé et normalisé et qui se nomme le Female Sexual Distress Scale-Revised-Premature Ejaculation (FSDS-R-PE). Ce questionnaire d'auto-évaluation comprend treize questions qui demandent aux

femmes dont le partenaire est atteint d'EP d'évaluer leur détresse en fonction de leur faible désir sexuel (Cf. tableau 6).

Questions	Réponses				
	0	1	2	3	4
A quelle fréquence vous êtes-vous senti :					
1. En détresse dans votre vie sexuelle ?					
2. Malheureuse de votre relation sexuelle ?					
3. Coupable dans vos difficultés sexuelles ?					
4. Frustrée par votre problème sexuel ?					
5. Stressée par les rapports sexuels ?					
6. Inférieure à cause de problèmes sexuels ?					
7. Inquiète par les rapports sexuels ?					
8. Inadéquate sexuellement ?					
9. Avec des regrets dans votre sexualité ?					
10. Embarrassée par les problèmes sexuels ?					
11. Insatisfaite de votre vie sexuelle ?					
12. En colère à propos de votre vie sexuelle ?					
13. Ennuyée par l'éjaculation prématurée de votre partenaire ?					

0-jamais, 1-rarement, 2-occasionnellement, 3-fréquemment, 4-toujours

Tableau 6. Female Sexual Distress Scale-Revised-Premature Ejaculation^{*178}

Ce questionnaire a montré que les partenaires féminines d'hommes atteints d'EP ont significativement plus connu de troubles de la sexualité que les témoins.

Bien que la détresse du partenaire semble un facteur important dans la recherche d'un traitement, il existe peu de données sur les effets de l'EP sur les partenaires. Il a été constaté que l'EP était particulièrement élevée chez les partenaires de femmes présentant un trouble du désir sexuel (29,9 %), un trouble de l'excitation et de la lubrification (42,7 %), une anorgasmie (47,8 %) et un manque de plaisir sexuel (51,5 %)^{*179}. Deux études de Hobbs en 2008 et Kaya en 2015 ont rapporté des résultats similaires avec **environ 78% des partenaires d'hommes atteints d'EP qui ont une dysfonction sexuelle** contre environ 40% chez les partenaires d'hommes sans EP^{*180-181}. De plus, près de la moitié des partenaires (48,2%) ont connu plusieurs troubles sexuels contre 22,4% dans le groupe témoin^{*180}. Cependant, il y a probablement d'autres facteurs impliqués car cette forte prévalence des troubles de

la sexualité féminine ne peuvent être dus seulement à l'EP masculine. Il est possible que des troubles soient déjà présents chez certaines femmes elles-mêmes.

Certaines études indiquent qu'il est essentiel de prendre en compte les effets de l'EP sur la partenaire féminine pour comprendre les effets sur le partenaire masculin et sur la relation sexuelle dans son ensemble^{*40,166}. Il a été établi que l'EP affecte de manière similairement négative les deux partenaires. Même si les partenaires semblent avoir une perception de l'EP moins mauvaise que celle des sujets, leurs avis ont un rôle très important dans l'évaluation du trouble^{*180}.

Une enquête d'opinion Opinionway de 2012 montre bien que les sujets souffrant d'EP ainsi que leurs partenaires estiment, à une forte majorité, que le problème affecte, parfois même fortement, la vie sexuelle et amoureuse, le désir et la confiance en soi^{*410}. (Cf. Tableau 7)

Domaines	Hommes (432)	Femmes (385)
Vie sexuelle	80 % ¼ fort impact	78 % 1/3 fort impact
Vie amoureuse	72 % 15 % fortement	68 % ¼ fortement
Désir amoureux	68 % 15 % fortement	71 % ¼ fortement
Confiance en soi	85 % 1/3 fortement	60 %

Sondage « Regards croisés sur la sexualité des Français ». Opinion Way, novembre 2012.

Tableau 7. Impact de l'EP sur le couple selon le sexe

L'EP a un impact négatif évident sur la relation de couple longue durée^{*182}. Les hommes atteints d'EP peuvent croire que leurs partenaires ne comprennent pas la frustration et l'humiliation qu'ils ressentent. Cette déconnexion entre les hommes et leurs partenaires est à la base de tensions relationnelles considérables^{*172}. **L'intimité de couple est diminuée dans tous ses aspects, affectifs, intellectuels et sociaux^{*183}.**

Les conséquences de l'EP sur la partenaire ont des effets potentiellement dévastateurs pour le couple (frustration féminine, jalousie, séparation). D'ailleurs, une étude menée dans 3 différents groupes ethniques, comprenant l'Italie, la Corée du Sud, et le Mexique, a révélé pour la première fois que **l'EP primaire était une**

cause importante de ruptures dans les relations et même de divorces. En effet, environ 15 à 25% des hommes selon le pays ont déclaré dans l'étude avoir déjà subi au moins une fois une rupture de leur relation à cause de leur EP primaire^{*177}.

7. DIAGNOSTIC DE L'EJACULATION PREMATUREE

Le diagnostic de l'EP est essentiellement basé sur l'interrogatoire du patient (qui peut s'appuyer sur l'usage de questionnaires validés) et un examen clinique.

L'établissement d'un diagnostic précis du type d'EP permettra par la suite de déterminer le meilleur choix thérapeutique.

Voici les recommandations actuelles émises par l'ISSM dans l'évaluation diagnostique et le traitement de l'EP^{*184}.

7.1. INTERROGATOIRE DU PATIENT

Les problèmes sexuels, y compris l'EP, nécessitent une approche psychosociale dans leur évaluation. Il est obligatoire de poser des questions sur les partenaires, les aspects relationnels, sociaux, culturels et contextuels liés à l'EP. L'auto-estimation par le patient et son partenaire de la latence éjaculatoire est la méthode recommandée pour déterminer l'IELT en pratique clinique.

Les professionnels de santé ont la responsabilité de reconnaître l'EP et de mettre les personnes et les couples concernés à l'aise pour obtenir de l'aide.

Le bilan et le traitement initial peuvent être planifiés tout médecin qui a de bonnes aptitudes de communication sur les questions sexuelles et qui connaît bien les traitements de première intention. Si le professionnel de santé ne se sent pas en mesure de discuter, d'instaurer ou de gérer les options thérapeutiques ou est confronté à des situations difficiles ou complexes, l'aiguillage vers un spécialiste de la santé sexuelle est approprié.

Le tableau 8 énumère les questions recommandées et les questions facultatives qui devraient être posées aux patients qui se plaignent d'EP. Les questions recommandées permettent d'établir le diagnostic et de déterminer la nécessité d'instaurer un traitement, tandis que les questions facultatives permettent de recueillir des détails pour la mise en œuvre du traitement. Enfin, il est recommandé aux professionnels de santé de prendre un historique médical et psychosocial.

Questions recommandées	
Pour le diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est le délai entre pénétration et éjaculation ? - Pouvez-vous retarder l'éjaculation ? - Vous sentez-vous dérangé, agacé et/ou frustré par votre EP ?
Questions facultatives	
Différencier EP primaire et EP acquise	<ul style="list-style-type: none"> - Quand avez-vous fait l'expérience de l'EP pour la première fois ? - Souffrez-vous d'EP depuis votre première expérience sexuelle et à chaque/presque chaque tentative et avec chaque partenaire ?
Evaluer la fonction érectile	<ul style="list-style-type: none"> - L'érection est-elle suffisante pour la pénétration ? - Avez-vous de la difficulté à maintenir l'érection jusqu'à l'éjaculation pendant les rapports sexuels ? - Avez-vous déjà précipité des rapports sexuels pour prévenir la perte de votre érection ?
Evaluer l'impact relationnel	<ul style="list-style-type: none"> - Dans quelle mesure votre partenaire est-il contrarié par votre EP ? - Votre partenaire évite-t-il les rapports sexuels ? - Votre EP affecte-t-elle votre relation en général ?
Traitements précédents	<ul style="list-style-type: none"> - Avez-vous déjà reçu un traitement pour votre EP auparavant ?
Impact sur la qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - Évitez-vous les rapports sexuels à cause de votre embarras ? - Vous sentez-vous anxieux, déprimé ou embarrassé à cause de votre EP ?

Tableau 8. Exemples de questions à poser par le professionnel de santé^{*184}

Plusieurs questionnaires validés sont principalement destinés à être utilisés dans le cadre d'études cliniques : le Premature Ejaculation Profile (PEP), l'Index of Premature Ejaculation (IPE), et le Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) en sont les trois principaux (Cf. Tableau 9 et Annexe 4) qui peuvent servir d'outils complémentaires utiles^{*7}, mais ne doivent pas remplacer un historique sexuel complet pris par le clinicien. En fonction des besoins spécifiques, le PEP ou l'IPE sont actuellement les questionnaires privilégiés pour l'évaluation de l'EP, en particulier dans le cadre du suivi de la réponse au traitement^{*54}.

Questionnaire	Nombre de questions	Noms de domaine	Avantages	Inconvénients
PEP	4	Contrôle de l'éjaculation Satisfaction des rapports sexuels Déresse personnelle Déresse interpersonnelle	Rapide à compléter Permet d'évaluer le traitement	Validé avec le DSM-4-TR Une seule question pour évaluer chaque domaine Pas de limites
IPE	10	Contrôle Satisfaction sexuelle Déresse	Rapide à compléter Permet d'évaluer le traitement Validé chez les hommes avec IELT≤1min	Pas de limites
PEDT	5	Aucun	Questionnaire de sélection Valeurs limites disponibles Rapide à compléter	Peut ne pas correspondre avec l'auto-évaluation d'EP

Tableau 9. Caractéristiques des 3 principaux questionnaires diagnostics de l'EP*

7.2. EXAMEN CLINIQUE

Pour l'EP primaire, un examen physique est fortement recommandé mais non obligatoire et devrait être effectué chez la plupart des patients, sinon tous. L'objectif étant de détecter d'éventuelles anomalies génitales (frein court, prépuce excessif). Certains patients trouvent d'ailleurs rassurant de voir que le médecin les examine. Pour l'EP acquise, un examen physique ciblé est obligatoire afin d'évaluer les facteurs de risque et les pathologies associées comme la dysfonction érectile, les troubles thyroïdiens et la prostatite.

7.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Des examens complémentaires ne seront réalisés qu'en cas de point d'appel, par exemple un bilan biologique de la fonction thyroïdienne en cas de suspicion de dysthyroïdie ou bien un examen cyto-bactérien urinaire (ECBU) en cas de prostatite.

8. LES TRAITEMENTS DE L'EJACULATION PREMTUREE

8.1. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Il est important de rappeler qu'il n'existe à cette date que deux spécialités pharmaceutiques ayant été approuvées en France par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et qui possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du traitement de l'EP. Ces deux spécialités sont commercialisées sous les noms de Priligy® (Dapoxétine) et de Fortacin® (Lidocaïne/Prilocaine).

Tous les autres traitements pharmacologiques présentés sont utilisés hors indication. Certains le sont de manière très courante et depuis plusieurs décennies, puisque le Priligy®, premier médicament approuvé dans le traitement de l'EP, n'est autorisé que depuis mars 2013 en France.

Compte tenu des caractéristiques des symptômes de l'EP, le traitement pharmacologique idéal devrait posséder les propriétés suivantes :

- Etre capable d'augmenter l'IELT sans nuire à la physiologie de l'éjaculation
- Avoir une action rapide lui permettant une administration à la demande
- Avoir une bonne tolérance

8.1.1. Antidépresseurs

8.1.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'introduction des antidépresseurs et plus particulièrement celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a révolutionné le traitement de l'EP car ce sont les premiers médicaments par voie orale à s'être révélés efficaces pour retarder l'éjaculation.

A l'origine, les ISRS sont traditionnellement utilisés pour traités les épisodes dépressifs majeurs, les troubles de l'anxiété (généralisée, panique, phobie sociale), les troubles obsessionnels compulsifs, l'état de stress post-traumatique. Il a été découvert au cours de ces utilisations que les ISRS présentent l'effet indésirable (EI) très fréquent de provoquer des troubles de l'éjaculation, en particulier l'éjaculation retardée^{*185}. Par ailleurs, un phénomène de rebond avec possible réapparition de

l'EP a été observé après l'arrêt des ISRS^{*160}. Cet EI a donc été employé pour retarder l'éjaculation chez les hommes atteints d'EP.

Une des hypothèses étiologiques de l'EP est le dysfonctionnement des récepteurs sérotoninergiques. On pense que le mécanisme d'action des ISRS pour retarder l'éjaculation est une inhibition des transporteurs présynaptiques et somatodendritiques de la sérotonine, augmentant alors la neurotransmission globale de sérotonine au niveau central et l'activation des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2C}^{*186}. Une autre théorie est qu'en augmentant la quantité de 5-HT dans la fente synaptique, les ISRS désensibilisent les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, entraînant un effet inhibiteur global sur l'éjaculation^{*186}.

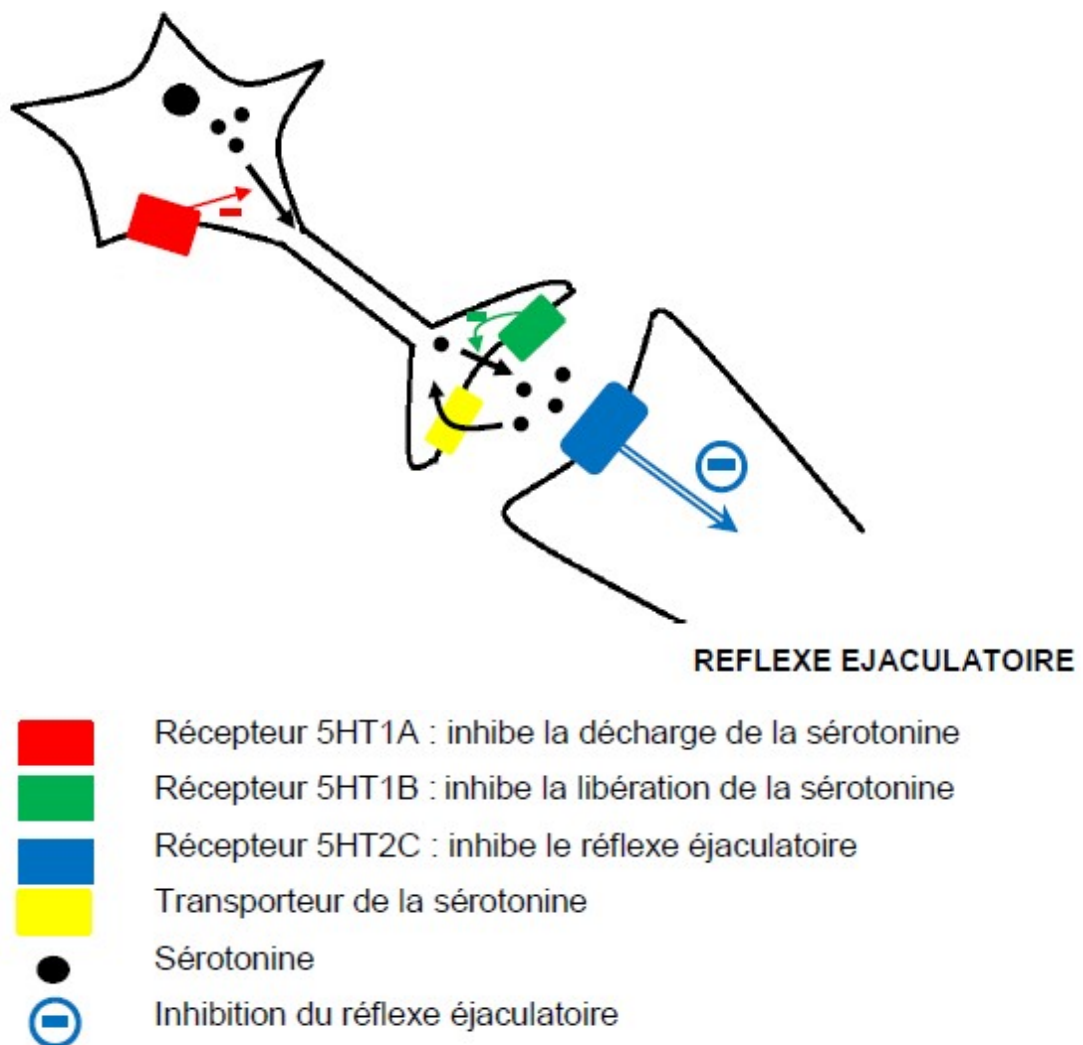


Figure 9. La neurotransmission sérotoninergique dans le réflexe éjaculatoire

L'effet des ISRS sur l'EP a été observé quelques jours après le début du traitement, cependant la plupart des patients remarquent une augmentation significative du temps d'éjaculation 1 à 2 semaines après le début du traitement, ce qui renforce l'idée que les ISRS améliorent l'EP par désensibilisation des récepteurs^{*187}. Par ailleurs, puisque la désensibilisation des récepteurs de la 5-HT peut amener le corps à réguler la production des récepteurs, leur efficacité pourrait diminuer après 6 à 12 mois d'utilisation régulière^{*187}.

Les ISRS les plus couramment utilisés hors AMM dans le traitement de l'EP sont la fluoxétine, la paroxétine, le citolapram, la fluvoxamine et la sertraline^{*188}. Ils présentent la caractéristique commune d'avoir une demi-vie longue et sont très majoritairement administrés quotidiennement.

Le seul ISRS ayant été approuvé à ce jour est la dapoxétine qui se distingue des autres par une demi-vie courte et une utilisation exclusivement à la demande.

- **Dapoxétine :**



La dapoxétine (Priligy®, Menarini) est le premier composé spécialement développé pour le traitement de l'EP. Elle a été approuvée dans plus de 50 pays du monde sauf aux des États-Unis.

C'est un puissant ISRS dont la structure moléculaire (Figure 10) est proche de celle de la fluoxétine.

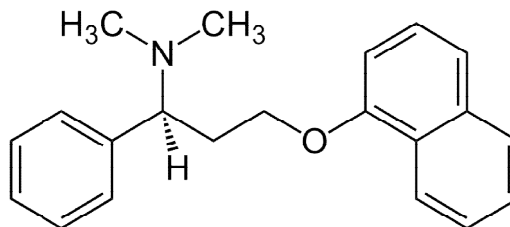


Figure 10. Structure moléculaire de la dapoxétine
(1S)-N,N-diméthyl-3-(naphtalèn-1-yloxy)-1-phénylpropan-1-amine

La caractéristique essentielle qui le différencie des autres ISRS est son profil pharmacocinétique (Figure 11) qui lui permet une administration à la demande avec une courte durée d'action (T_{max} de 1,4 à 2,0h), une demi-vie terminale de 19h et un taux d'élimination de 95% à 24 h^{*189}.

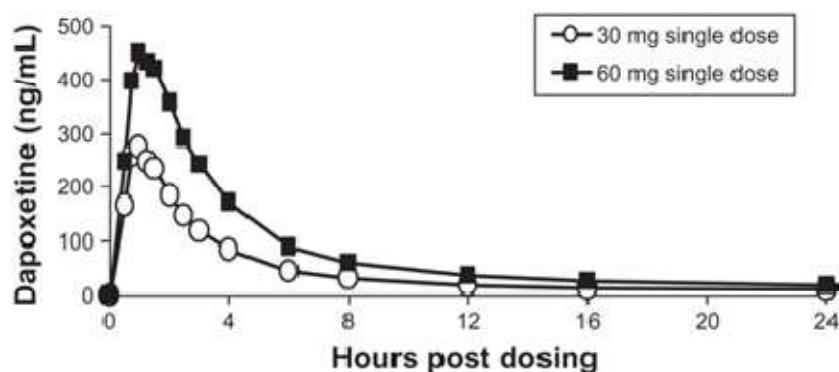


Figure 11. Profil pharmacocinétique de la dapoxétine^{*189}

Essais cliniques de la Dapoxétine :

Les résultats de deux essais de phase II et de six essais de phase III ont été publiés^{*190-197}. Tous ont été menés avant l'élaboration de la définition de l'EP primaire de l'ISSM et ont plutôt utilisé les critères du DSM-IV et un IELT de référence ≤ 2 min sur 75% de plus de 4 rapports sexuels comme critères d'inclusion.

Une analyse des données groupées de cinq essais cliniques de phase III randomisés, contrôlés par placebo, comprenant 6081 hommes d'un âge moyen de 40,6 ans provenant de 32 pays confirme que **la dapoxétine, à raison de 30 et 60 mg en prises à la demande 1 à 2 h avant le rapport sexuel est plus efficace que le placebo dès la première dose, entraînant une augmentation de l'IELT de 2,5 et 3,0 fois (Figure 12), un meilleur contrôle de l'éjaculation, une baisse de la détresse psychologique et une satisfaction accrue**^{*198}.

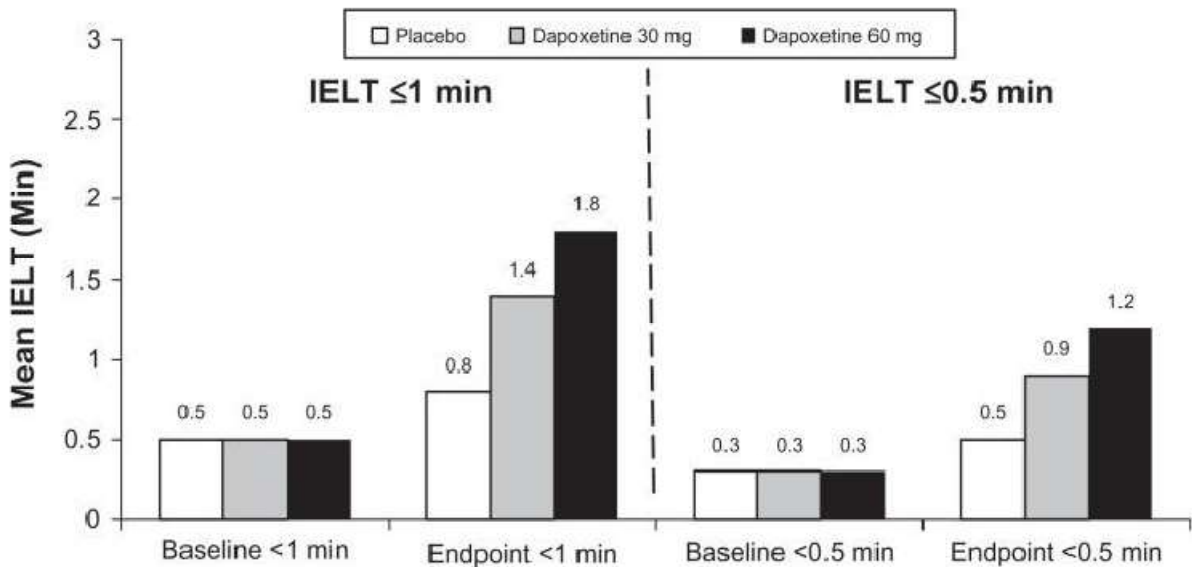


Figure 12. Efficacité de la dapoxétine sur l'IELT^{*198}

Les résultats d'efficacité étaient comparables chez les hommes atteints d'EP primaire ou d'EP acquise et quel que soient les caractéristiques démographiques des sujets^{*150}. Parallèlement, les partenaires féminines ont rapporté des améliorations, dans leur perception du contrôle de l'homme sur son éjaculation, de leur propre satisfaction par rapport aux rapports sexuels, et une réduction des difficultés interpersonnelles et de la détresse personnelle^{*193}.

À la suite de son approbation dans plusieurs pays, trois méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont confirmé une efficacité, une sécurité d'emploi et une tolérance modérées de la dapoxétine dans le traitement de l'EP^{*199-201} et six études indépendantes post-commercialisation ont été publiées^{*202-207}.

Enfin, dans un essai ouvert avec administration d'une dose flexible de dapoxétine à 19 hommes ayant une EP primaire et un IELT < 60 s, un traitement de 12 semaines avec 30 et 60 mg de dapoxétine a été associé à une augmentation de 5,4 et 5,9 fois l'IELT respectivement^{*202}.

Effets indésirables :

Dans l'ensemble des essais de phase III, la dapoxétine à 30 et 60 mg a été relativement bien tolérée avec des profils d'EI similaires^{*195}. Dans l'analyse intégrée de ces études, des EI ont été observés chez 35,1% des sujets avec le placebo, 47,0% avec la dapoxétine 30 mg à la demande, 60,3% avec la dapoxétine 60 mg à la demande et 67,9% avec la dapoxétine 60 mg quotidienne^{*198}.

Les effets indésirables liés au traitement par dapoxétine sont donc très fréquents, les plus fréquemment rapportés sont les suivants: nausées (11,0%

et 22,2% pour des doses de 30 mg et 60 mg administrées à la demande, respectivement), sensations vertigineuses (5,8% et 10,9%), céphalées (5,6% et 8,8%), diarrhées (3,5% et 6,9%), insomnies (2,1% et 3,9%) et fatigue (2,0% et 4,1%). Les EI sont dose-dépendants et la plupart sont d'intensité légère à modérée. Des EI sévères ou graves sont survenus peu fréquemment (~3% et ≤1%, respectivement)^{*198} ; des rares cas de syncopes d'origine vasovagale ont été signalés ; ils se sont produits presque exclusivement avec la dapoxétine à 60 mg et généralement dans les 3 heures suivant l'administration de la première dose. Un test orthostatique doit être réalisé avant d'instaurer le traitement car **des cas d'hypotension orthostatique spécifiques à la dapoxétine ont été rapportés dans les essais cliniques.**

Le tableau complet des EI selon leur fréquence est disponible en Annexe 6^{*208}.

Dans l'ensemble des essais, l'abandon de traitement lié aux EI a été observé chez 1,7% à 4,0% et 5,1% à 10,0% des sujets recevant respectivement 30 et 60 mg de dapoxétine, le plus souvent en raison de nausées, de vertiges et de diarrhée.

La dapoxétine n'a pas été associée à l'anxiété liée au traitement, la dépression ou le risque suicidaire. L'arrêt brusque de la dapoxétine n'a pas été associé à une incidence accrue du syndrome de sevrage comparativement au placebo ou à la poursuite du traitement^{*209}.

Les principales contre-indications et interactions possibles de la dapoxétine sont : un trouble cardiaque grave, un antécédent de manie ou de dépression sévère, une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

En raison du risque de syndrome sérotoninergique (agitations, sudation...), la dapoxétine ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO, d'autres ISRS ou médicaments/produits à effets sérotoninergiques, du millepertuis. L'utilisation concomitante de dapoxétine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la néfazodone, le nelfinavir et l'atazanavir, est contre-indiquée. Le jus de pamplemousse est également un puissant inhibiteur du CYP3A4 et doit être évité durant les 24 heures qui précèdent la prise de dapoxétine. **La dapoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients utilisant des inhibiteurs de la PDE5 en raison de l'éventuel risque d'hypotension orthostatique^{*208}.** La consommation d'alcool augmente le risque de syncope.

Principales informations et recommandations concernant l'utilisation du Priligy®*208.

- Il est indiqué dans le traitement de l'EP chez les hommes adultes âgés de 18 à 64 ans.
- La dose initiale recommandée pour tous les patients est de 30 mg, prise suivant les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. Le traitement ne doit pas être initié à la dose de 60 mg.
- Il ne doit pas être pris plus d'une fois par 24 heures et n'est pas destiné à une utilisation quotidienne en continu mais doit être pris seulement lorsqu'une activité sexuelle est prévue.
- Si la réponse individuelle à 30 mg est insuffisante et si le patient n'a pas subi d'effets indésirables modérés ou graves, ou de symptômes précurseurs évocateurs d'une syncope, la dose pourrait être augmentée à une dose maximale recommandée de 60 mg, prise selon les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. L'incidence et la sévérité des événements indésirables sont plus élevées avec la dose de 60 mg.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec au moins un grand verre d'eau pour éviter leur goût amer et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Priligy® est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I) et n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Il existe en dosages à 30 et 60mg et en boîtes de 3 ou 6 comprimés.

- ISRS de demi-vie longue : Paroxétine, Fluoxétine, Citalopram, Escitalopram, Sertraline, Fluvoxamine

Différentes études ont pu démontrer que des traitements quotidiens hors AMM avec de la paroxétine 10 à 40 mg, de la clomipramine 12,5 à 50 mg, de la sertraline 50 à 200 mg, de la fluoxétine 20 à 40 mg et du citalopram 20 à 40 mg sont généralement efficaces pour retarder l'éjaculation^{*210-215}. Ils présentent cependant des disparités parfois importantes dans leur efficacité sur l'IELT qui pourrait s'expliquer par la variabilité de leur affinité intrinsèque pour les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques.

Le tableau 10 résume les principaux antidépresseurs utilisés pour traiter l'EP, leur efficacité sur l'IELT et les principaux EI qu'ils sont susceptibles d'engendrer.

Médicaments	Fréquence	Posologie (en mg)	Augmentation de l'IELT p/r placebo (multiplié par)	Principaux effets secondaires	AMM en France pour l'EP
Dapoxétine	A la demande	30–60	2.5–3	Nausées, céphalées, diarrhée, sensations vertigineuses	oui
Paroxétine	quotidien	10–40	8	Asthénie, bâillements, nausées, diarrhée, baisse de la libido, dysfonction érectile	non
Clomipramine	quotidien	12.5–50	6		non
Sertraline	quotidien	50–200	5		non
Fluoxétine	quotidien	20–40	5		non
Citalopram	quotidien	20–40	2		non
Paroxétine	Quotidien pendant 30 jours puis à la demande	10–40	11.6		non
Paroxétine	A la demande	10–40	1.4		non
Clomipramine	A la demande	12.5–50	4	non	

Tableau 10. Les principaux antidépresseurs utilisés pour traiter l'EP, leur effet sur l'IELT et leurs principaux effet secondaires^{*216}

Une méta-analyse de 2004 suggérait qu'en traitement quotidien, l'efficacité globale de la paroxétine, de la sertraline et de la fluoxétine était comparable, et la paroxétine exerçait le plus fort retard d'éjaculation, avec une augmentation de l'IELT d'environ 8,8 fois^{*217}.

Deux autres méta-analyses plus récentes tendent à confirmer ces observations^{*218-219}. Les résultats de la meta-analyse de Cooper^{*219} en 2015 indiquent que le citalopram, l'escitalopram et la fluoxétine sont plus efficaces qu'un placebo pour allonger l'IELT, mais pas la fluvoxamine. La paroxétine aussi est efficace et entraîne

en plus une amélioration de la satisfaction sexuelle. La sertraline est également efficace et entraîne en plus un meilleur contrôle de l'éjaculation.

La méta-analyse de Zhang^{*218} publiée en janvier 2019 montre aussi une efficacité de la paroxétine en prolongeant significativement l'IELT avec des EI bien tolérés, comparativement à un placebo, à la fluoxétine, et à l'escitalopram.

Quelques études ont tenté de comparer l'efficacité de la paroxétine et de la dapoxétine. Safarinejad^{*220} rapportait en 2006 que la paroxétine 20mg donnait de bien meilleurs résultats en termes d'IELT et de satisfaction sexuelle que la dapoxétine 60mg (IELT multiplié par 6,73 pour la paroxétine contre 3,25 pour la dapoxétine par rapport au placebo), et chaque traitement avait été bien toléré.

Simsek^{*205} démontrait en 2014 que 20mg de paroxétine quotidienne était aussi efficace que 30mg de dapoxétine à la demande mais un peu moins que la dapoxétine 60mg à la demande (IELT augmentés de 117%, 117% et 170% respectivement après 1mois de traitement).

Enfin Balci et ses collègues ont publié en juin 2019 une étude comparant un mois de traitement par de la paroxétine à 20 mg/jour à de la fluoxétine à 20 mg/jour et à de la dapoxétine à 30 mg à la demande^{*221}. Les trois traitements ont montré une efficacité thérapeutique significative avec un IELT prolongé, et de meilleurs résultats dans les questionnaires de satisfaction. Le traitement par la paroxétine à 20 mg/jour a donné les meilleurs résultats d'IELT (augmentation de 336% contre 181% pour la fluoxétine et 240% pour la dapoxétine), mais il y avait moins d'EI avec la dapoxétine (13% contre 23,4% pour la paroxétine et 32% pour la fluoxétine).

Avec les ISRS de demi-vie longue, le retard de l'éjaculation se produit habituellement dans les 5 à 10 jours suivant le début du traitement, mais l'effet thérapeutique complet peut nécessiter 2 à 3 semaines de traitement et est habituellement soutenu pendant l'utilisation à long terme^{*222}. On retrouve ce même délai d'action lors de l'utilisation des ISRS dans le traitement de l'humeur dépressive.

Les effets indésirables sont l'un des principaux sujets de préoccupation des patients lors de l'utilisation chronique des ISRS. Les EI signalés avec les ISRS en prise quotidienne sont habituellement mineurs, commencent dès la première semaine de traitement et peuvent disparaître progressivement au bout de 2 à 3 semaines. **Les principaux effets indésirables des ISRS sont généralement la somnolence, les nausées, la sécheresse de la bouche, l'insomnie, la diarrhée, la nervosité,**

l'agitation, les étourdissements, les maux de tête, des sueurs, et une vision trouble^{*223}. Une baisse de la libido et une dysfonction érectile ont été rarement signalés mais moins fréquemment que chez les hommes atteints d'EP et déprimés^{*187}. Les ISRS peuvent aussi affecter la fertilité par diminution de la motilité des spermatozoïdes^{*224}. Il existe aussi une augmentation du risque suicidaire chez les jeunes patients dépressifs (pas chez l'adulte), mais les études n'ont pas retrouvé d'augmentation de ce risque chez les hommes non dépressifs traités par ISRS pour une EP^{*225}. La prescription d'ISRS chez les jeunes hommes dépressifs atteints d'EP doit être prudente et nécessite une surveillance rapprochée^{*226}. Une accoutumance et un syndrome de sevrage peut survenir lors de l'arrêt brutal ou de la réduction rapide de la posologie, il faut donc ne les interrompre que très progressivement^{*227}. Ils sont à utiliser avec grande prudence chez les patients sous AVK (risque de saignements) ou chez les patients épileptiques.

Les ISRS sont contre-indiqués avec les IMAO, les triptans et le métoprolol dans l'insuffisance cardiaque.

L'administration hors AMM à la demande de paroxétine, sertraline et fluoxétine 3 à 6 heures avant les rapports sexuels est bien tolérée mais modérément efficace, avec un effet sur la latence éjaculatoire beaucoup moins important que le traitement quotidien dans la plupart des études^{*228-231}. En revanche, un traitement quotidien par de la paroxétine 10 mg pendant 3 semaines suivi par de la paroxétine 20mg à la demande pendant 4 semaines a démontré un excellent résultat avec un IELT multiplié par 11,6^{*228}.

○ **DA-8031 : nouvel ISRS en cours de développement**

Le DA-8031 est un nouvel ISRS qui s'est révélé très efficace dans les modèles animaux^{*232-234}. Comme les autres ISRS, il agit spécifiquement sur les transporteurs sérotoninergiques en augmentant la quantité de 5-HT extracellulaire dans le noyau dorsal du raphé^{*233}. Sur un modèle de rat, il provoque une inhibition coordonnée efficace de la phase d'expulsion de l'éjaculation en modulant la contraction musculaire du muscle bulbospongieux et de la phase d'émission en réduisant la pression des vésicules séminales^{*234}. Le DA-8031 a également permis d'augmenter l'IELT chez le rat sans affecter son comportement sexuel^{*235}. Tout comme la dapoxétine chez l'homme, le DA-8031 a une demi-vie courte chez le rat. Une première étude a été menée chez l'homme pour évaluer la pharmacocinétique et la

tolérabilité du DA-8031 et de ses métabolites^{*236}. Les résultats indiquent une absorption rapide avec un pic plasmatique obtenu dans un délai médian de 2 à 3 h et une demi-vie d'élimination de 17,9 à 28,7 h, les deux étant compatibles pour un traitement à dose unique quotidienne. De plus, une bonne tolérance après l'administration de doses uniques jusqu'à 80mg, sans EI sévères signalés. En revanche, les polymorphismes génétiques du cytochrome CYP2D6 ont eu un effet sur l'exposition générale au produit.

Le DA-8031 pourrait devenir un potentiel traitement à la demande de l'EP en attendant de futures recherches pour déterminer son efficacité par rapport à un placebo et par rapport aux autres ISRS déjà utilisés.

8.1.1.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline sont une classe de médicaments couramment utilisés dans le traitement des troubles dépressifs majeurs, des troubles de l'anxiété généralisée et des douleurs neuropathiques périphériques, mais ils pourraient aussi jouer un rôle dans la prise en charge de l'EP du fait de leur mécanisme d'action.

○ **Duloxétine**

Il existe deux études qui ont tenté d'évaluer l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de l'EP. Athanasios et ses collègues ont montré en 2007 qu'une prise quotidienne de 40mg de duloxétine augmentait de façon significative l'IELT sur un petit échantillon de 10 patients souffrant d'EP, comparativement à un placebo^{*237}, avec quatre patients (40%) considérés comme très améliorés et quatre autres (40%) comme améliorés après 12 semaines de traitement. Ils ont aussi démontré une augmentation du désir sexuel et de la satisfaction du partenaire. Une autre étude réalisée en 2015 par Ozcan indique également que la duloxétine améliore l'IELT, ainsi que les troubles personnels liés au contrôle de l'éjaculation, chez des hommes ayant une EP^{*238}. Dans cette étude, il a comparé l'efficacité d'un traitement quotidien d'un mois par 40mg de duloxétine à celle de 20mg de paroxétine chez 80 hommes souffrant d'EP primaire. Les deux traitements se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre avec des IELT augmentés de 117 et 126% respectivement, et des scores au PEP améliorés significativement dans les deux groupes. Il est cependant très dommage de ne pas avoir vérifié cet effet par rapport à un placebo.

L'incidence des EI provoqués par la duloxétine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'EP mais les EI les plus fréquents quand elle est utilisée dans ses indications habituelles sont : les céphalées, la somnolence, les nausées, la sécheresse buccale^{*239}.

D'autres études *versus* placebo et autres antidépresseurs (notamment la dapoxétine) doivent être menées pour déterminer si la duloxétine est suffisamment efficace pour avoir sa place dans le traitement pharmacologique de l'EP.

- **Venlafaxine**

La venlafaxine pour traiter les symptômes d'EP a été évaluée dans deux études qui ont toutes les deux révélé qu'un traitement par de la venlafaxine 75mg à libération prolongée n'était pas plus efficace qu'un placebo^{*240-241}. **La venlafaxine n'est pas efficace dans le traitement de l'EP.**

8.1.1.3. Antidépresseurs tricycliques: Clomipramine

Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques constituent une autre famille d'antidépresseurs qui a été étudiée dans le traitement de l'EP primaire. Comme les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques exercent leurs effets en agissant comme inhibiteurs du transport de la 5-HT et de la noradrénaline, en augmentant la quantité de neurotransmetteur libérée dans la fente synaptique et en retardant l'éjaculation par son activité sur les récepteurs sérotoninergiques^{*56,242}.

La clomipramine est presque uniquement le seul antidépresseur tricyclique à avoir été étudié dans le traitement de l'EP. En effet, comparativement à d'autres antidépresseurs tricycliques, la clomipramine s'est révélée avoir une affinité particulièrement forte pour les transporteurs de la 5-HT, ce qui explique peut-être pourquoi elle a un effet plus marqué sur l'EP que les autres^{*242}. L'effet de la clomipramine pourrait également être renforcé par sa capacité à inhiber la contraction du canal déférent, qui joue un rôle dans l'éjaculation^{*243}.

La première étude publiée montrant son efficacité dans le traitement des EP a été réalisée par Eaton en 1973 et rapportait qu'il y avait « une réaction positive de près de 100 % » lors de son utilisation^{*244}. De nombreuses autres études, en particulier sur la prise quotidienne de clomipramine, ont montré un effet positif sur la satisfaction sexuelle lorsqu'elle est administrée pour traiter l'EP^{*210,231,245}. Une étude

a montré que la clomipramine en prise quotidienne avait un effet plus important sur IELT que la fluoxétine ou la sertraline, mais aussi une incidence d'effets secondaires plus importante, incluant notamment fatigue, nausées, sécheresse buccale, hypotension, flushs et vertiges^{*246}.

L'étude la plus récente est celle publiée par Choi et ses confrères début 2019 qui ont évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par de la clomipramine à la demande dans un essai clinique de phase III, randomisé, en double-aveugle^{*247}. Les résultats révèlent que chez 106 hommes avec EP traités avec un comprimé de 15mg de clomipramine administré à la demande entre 2 et 6h avant un rapport sexuel, l'IELT et les scores au PEDT ont augmenté de façon significative par rapport au groupe placebo lors du contrôle 12 semaines après le début de l'administration. Les EI étaient d'intensité légère à modérée et les plus fréquemment signalés étaient les nausées chez 15,7% des patients et les étourdissements chez 4,9% d'entre eux.

8.1.1.4. Bilan des antidépresseurs dans le traitement de l'EP

Nous avons pu voir que la dapoxétine à la demande (Priligy®) est la seule molécule antidépressive qui bénéficie pour l'instant d'une AMM dans le traitement de l'EP. Cependant, **même s'il peut sembler le plus pratique à utiliser, le Priligy® n'est pas pour autant le remède le plus efficace pour retarder l'éjaculation, ni même forcément le plus demandé par les patients.** En effet, si les hommes atteints d'EP et qui ont des rapports sexuels non réguliers semblent préférer l'utilisation d'un traitement à la demande, **de nombreux hommes qui sont dans des relations établies préfèrent une médication quotidienne** car ils sont sûrs que cela n'interférera pas dans la spontanéité d'avoir des rapports sexuels^{*248}.

De plus, **la dapoxétine expose trop fréquemment aux effets indésirables des ISRS, dont des troubles digestifs et neuropsychiques, des syndromes sérotoninergiques parfois graves ; s'ajoutent à ces effets des syncopes et des hypotensions orthostatiques.** Certains effets indésirables sont mal cernés, notamment des troubles sexuels, des troubles de l'humeur, un risque de blessures accidentelles. **Ainsi, la revue médicale Prescrire estimait dès la mise à disposition du Priligy® en 2013 que l'efficacité limitée de la dapoxétine sur l'EP n'était pas suffisante pour justifier ses effets indésirables trop fréquents et que la balance bénéfices-risques était défavorable.** La revue estimait que les autorités de santé de l'Union européenne auraient mieux fait de refuser son AMM, comme cela a été le cas de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis^{*414}.

Les ISRS hors AMM en prise quotidienne, et notamment la paroxétine, semblent plus efficaces que la dapoxétine mais présentent les effets secondaires de cette classe thérapeutique. La prescription de ces produits hors AMM est également un frein car **les médecins sont souvent peu enclins à recommander des médicaments en dehors de leurs indications.**

Plusieurs études ont examiné les taux d'acceptation, d'observance et d'arrêt d'un traitement de l'EP par des antidépresseurs. Elles révèlent **que les patients eux-aussi sont souvent réticents à débiter un traitement avec des antidépresseurs hors AMM.** Salonia et ses collègues ont signalé que 30% des patients ont refusé de commencer le traitement (10 mg/j de paroxétine pendant 21 jours, puis 20 mg à la demande) et 30% de ceux qui l'ont commencé l'ont interrompu^{*249}. De même, Mondaini et ses collègues ont signalé que dans une population clinique, 90 % des sujets ont refusé de commencer ou cessé de prendre un traitement par de la dapoxétine dans les 12 mois suivant le début du traitement^{*250}. Les principales raisons invoquées étaient : le refus de prendre un antidépresseur, une efficacité du traitement inférieure aux attentes et le coût.

Autre inconvénient, les traitements quotidiens au long cours doivent être uniquement palliatifs, car le plus souvent l'EP réapparaît plus ou moins rapidement à l'arrêt. C'est pourquoi le traitement pharmacologique devrait être associé à une prise en charge psycho-sexologique qui consoliderait le résultat.

Enfin, les ISRS hors AMM pris à la demande sont mieux tolérés, mais moins efficaces que s'ils sont pris quotidiennement et nécessitent une administration anticipée 3 à 6h avant un rapport sexuel, ce qui est assez peu pratique.

Enfin, le comité d'experts de l'ISSM pour le traitement de l'EP^{*216} estime comme fort le niveau de preuves à l'appui de l'efficacité et de la sécurité d'emploi dans le traitement de l'EP primaire et de l'EP acquise de l'administration:

- à la demande de dapoxétine ;
- à la demande et hors AMM de clomipramine, de paroxétine et de sertraline ;
- quotidienne de paroxétine, de sertraline, de citalopram, de fluoxétine et de clomipramine.

8.1.2. Anesthésiques topiques locaux

L'utilisation d'anesthésiques topiques locaux représente la plus ancienne forme de pharmacothérapie de l'EP et remonte à 1943^{*37}. Les données actuelles démontrent qu'une hypersensibilité de la réponse sensorielle à la stimulation pénienne est une des étiologies de l'EP. L'application locale d'anesthésique directement au niveau du gland du pénis a pour objectif de diminuer cette sensibilité exacerbée et donc de retarder la survenue du réflexe éjaculatoire, mais sans pour autant nuire à la sensation d'éjaculation. Les anesthésiques sont des médicaments stabilisateurs des membranes cellulaires par inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants, diminuant ainsi la transmission synaptique et l'hypersensibilité neuronale^{*251}.

Les anesthésiques locaux les plus couramment utilisés à la demande dans le traitement de l'EP comprennent la lidocaïne, la prilocaïne, la benzocaïne et la crème SS. Le mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne est de loin l'anesthésique local le plus étudié et le plus employé, et on pourra le retrouver commercialisé sous forme de crème (Emla[®] ou Anesderm[®]), ou de spray (Fortacin[®]).

8.1.2.1. Lidocaïne/Prilocaïne Crème à 5% : Emla[®] ou Anesderm[®] Gé



Cette crème est un mélange qui contient 2,5% de lidocaïne et 2,5% de prilocaïne. Elle est prescrite hors AMM depuis des décennies pour soulager l'EP et était jusqu'à il y a peu de temps encore l'anesthésique local le plus utilisé, ce qui n'a pas généré pour autant de larges essais cliniques.

Quelques études ont démontré que la crème Emla[®] appliquée sur le pénis avant les rapports sexuels améliore l'IELT et la satisfaction sexuelle des patients par rapport à une crème placebo^{*252-254}. Busato a ainsi constaté dans son étude de 2004 un IELT très significativement prolongé, passant de 1,49 à 8,45 minutes après application de 2,5g de crème Emla[®] 10 à 20 minutes avant un rapport et utilisation d'un préservatif^{*254}.

Atan a comparé en 2006 l'effet de l'Emla[®] avec du sildenafil 50mg, avec du sildenafil et l'Emla[®] ensembles, et par rapport à un placebo oral^{*255}. Les patients ont évalué par eux-mêmes l'efficacité du traitement après au moins 8 essais de rapports sexuels : 40% des patients ont rapporté leurs symptômes comme améliorés ou soignés avec le placebo, contre 55% pour le sildenafil, 77% pour l'Emla[®] et 86% pour la combinaison des deux traitements.

Les principaux inconvénients constatés avec les anesthésiques locaux qui sont appliqués avant les rapports sexuels sont liés à des problèmes de dosage ou de délai avant l'application. Une surdose (plus de 2,5g de crème) ou une application trop précoce (plus de 20 minutes avant le rapport) peut provoquer un engourdissement désagréable du pénis et entraîner une perte d'érection. A l'inverse une sous-dose ou une durée d'application trop courte peut entraîner un manque d'efficacité et l'EP va persister. De plus, dans certains cas, les partenaires féminines se plaignent d'anesthésie vaginale ou clitoridienne pouvant conduire à l'anorgasmie, surtout lorsque l'homme n'utilise pas de préservatif. Pour éviter ce désagrément, l'utilisation d'un préservatif va permettre d'empêcher un transfert indirect et une absorption de la crème par les organes génitaux du partenaire. S'il n'y a pas d'utilisation de préservatif il est très important de laver soigneusement le pénis avant le rapport pour retirer l'excédent de produit. Dans l'étude de Busato^{*254}, 31% des hommes ayant utilisé l'anesthésique local ont signalé des EI, comprenant retard de l'éjaculation, diminution de la sensibilité vaginale chez le partenaire (malgré lavage du produit) et irritation pénienne (aucun des patients n'a utilisé de préservatif).

L'utilisation hors AMM et à la demande d'une crème à base de lidocaïne et de prilocaïne est donc efficace pour retarder l'éjaculation mais peut être limitée par la nécessité d'un délai d'action de 10 à 20 minutes et par les effets indésirables en lien avec les doses de produit employées et une possible absorption indirecte par le partenaire.

Le comité d'experts de l'ISSM pour le traitement de l'EP estime qu'il y a un fort niveau de preuves à l'appui de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des anesthésiques topiques à la demande utilisés hors indication dans le traitement de l'EP primaire^{*216}.

Les crèmes Emla[®] ou Anesderm[®]Gé sont disponibles en pharmacie uniquement sur ordonnance (Liste II), et ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale dans l'indication du traitement de l'EP. A cette date, les prix hors honoraire de dispensation sont de 4,00€ pour Emla[®] 5% en tube de 5g et de 3,17€ pour Anesderm[®]Gé.

8.1.2.2. Lidocaïne/Prilocaine Spray cutané : Fortacin[®]



Le Fortacin[®] est le premier traitement topique officiellement approuvé en Europe dans le traitement de l'EP. Il est indiqué pour le traitement de l'EP primaire chez l'homme adulte et a été mis à disposition en France depuis le 22 février 2018 via une AMM européenne centralisée. Au cours de son développement clinique, il a été désigné par deux noms distincts, Topical Eutectic Mixture for Premature Ejaculation (TEMPE) et PSD502, les deux noms ayant été utilisés dans la littérature publiée.

Il se présente sous la forme d'un spray aérosol-doseur qui renferme un mélange des formes libres (non ionisées) de lidocaïne à 150 mg/ml et de prilocaïne à 50 mg/ml. Une pulvérisation délivre 50 microlitres contenant 7,5 mg de lidocaïne et 2,5 mg de prilocaïne. Il ne contient pas d'excipients, à l'exception du gaz

propulseur (norflurane), ce qui permet une réduction du risque potentiel de réaction allergique par rapport à d'autres anesthésiques topiques existants.

Le produit forme une substance légèrement huileuse, ce qui améliore l'adhérence à la surface du pénis en créant une fine couche concentrée de molécules anesthésiques sur la zone pulvérisée. De plus, la forme de spray-doseur présente l'avantage de délivrer une dose contrôlée de produit, contrairement à la forme crème. En raison de leur formulation, les formes libres non chargées de la lidocaïne et de la prilocaïne sont plus facilement absorbées par la muqueuse non ou peu kératinisée du gland, mais ne pénètre pas dans la peau normalement kératinisée du reste du pénis^{*256-257}. La transmission de l'influx nerveux est bloquée au niveau du gland, ce qui réduit sa sensibilité et retarde le temps de latence éjaculatoire. Cependant, l'absorption d'anesthésique est minimisée au niveau du corps du pénis et permet de maintenir une sensibilité complète, la sensation d'éjaculation et l'orgasme ne sont donc pas affectés.

L'efficacité clinique du Fortacin® dans le traitement de l'EP primaire chez les hommes adultes a été évaluée dans cinq études : une étude de validation de principe de phase II^{*258} ; une étude de soutien de phase II^{*259}, deux études en pivot de phase III^{*101,260}, et un combiné des données des deux études de phase III, incluant des extensions de traitement de 5 et 9 mois supplémentaires (ce qui nous donne des résultats après un an de traitement)^{*261-262}.

Des résultats significativement positifs en termes d'augmentation de l'IELT et de la satisfaction sexuelle, et des EI locaux minimales ont d'abord été démontrés dans les deux études de phase II (incluant respectivement 11 et 54 hommes atteints d'EP traités par application de Fortacin® sur le gland 15 minutes avant le rapport sexuel) comparativement aux groupes placebo^{*258-259}.

Puis, dans les deux études en pivot de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo^{*101,260}, les 290 et 249 patients respectifs atteints d'EP primaire testés ont appliqué soit le Fortacin® ou le placebo sur le gland environ 5 minutes avant le rapport sexuel. Après une période de 3 mois de traitement, des améliorations cliniquement significatives ont été constatées avec le Fortacin® par rapport au placebo pour la latence éjaculatoire (multipliée par 6,3 contre 1,7 avec le placebo pour l'étude Dinsmore et multipliée par 4,7 contre 1,5 pour l'étude Carson) (Figure 13), le contrôle éjaculatoire, la satisfaction sexuelle et la détresse personnelle (avec des scores au questionnaire IPE améliorés

respectivement de 7,0 5,9 et 2,8 points par rapport au placebo pour l'étude Dinsmore et 5,0 4,6 et 2,5 points pour l'étude Carson) (Figure 14).

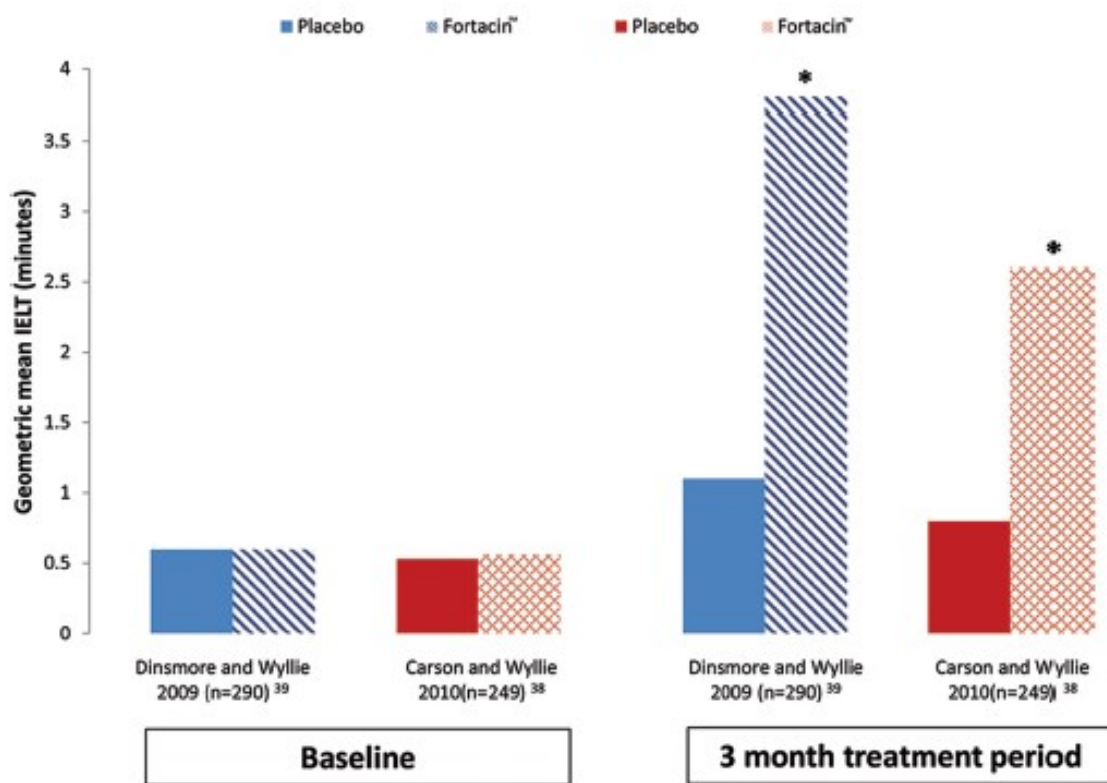


Figure 13. IELT moyens avant et après 3 mois de traitement par Fortacin ou placebo dans les études Dinsmore et Carson^{*3}

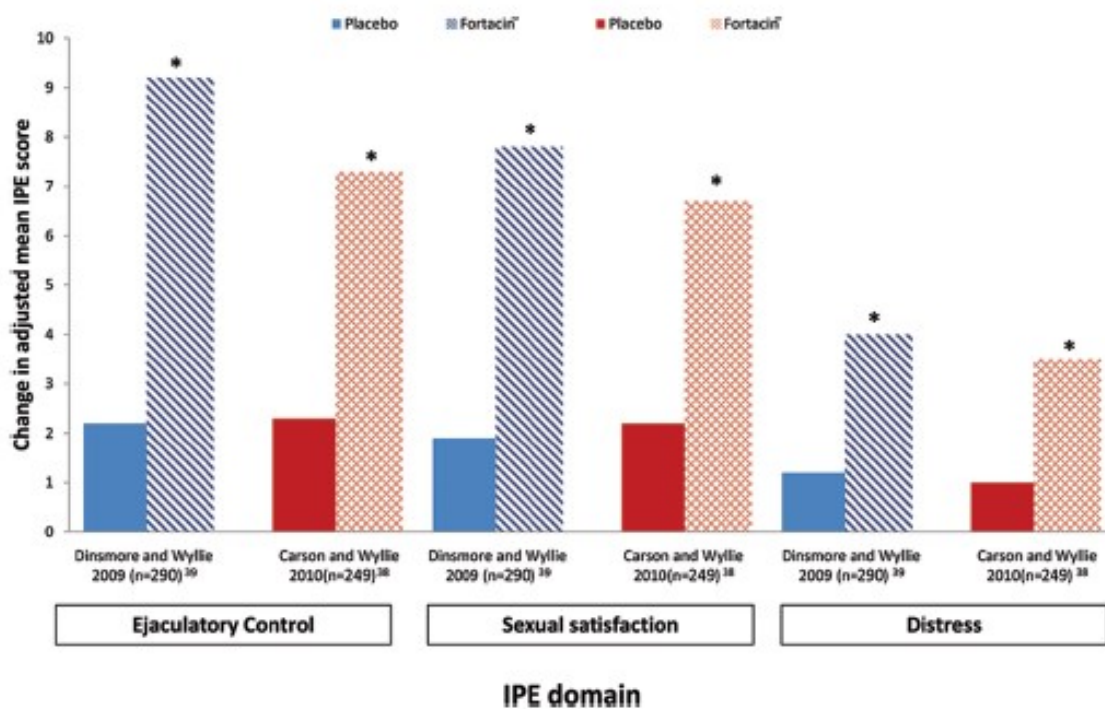


Figure 14. Evolution des scores IPE dans les domaines de contrôle éjaculatoire, satisfactio sexuelle et détresse avant et après 3 mois de traitement par Fortacin ou placebo dans les études Dinsmore et Carson^{*3}

Dans l'étude de Dinsmore, le Fortacin[®] a été bien accueilli avec 65,9% des patients qui ont évalué le médicament comme étant " bon " ou " excellent ", comparativement à 14,6 % des patients du groupe placebo^{*101}.

De plus, le Fortacin[®] a démontré dans les deux études une amélioration de la satisfaction sexuelle des patients et de leurs partenaires, avec un nombre significativement plus élevé de patients et de partenaires déclarant des améliorations d'au moins un point dans chacun des domaines du PEP par rapport au placebo (Figure 15).

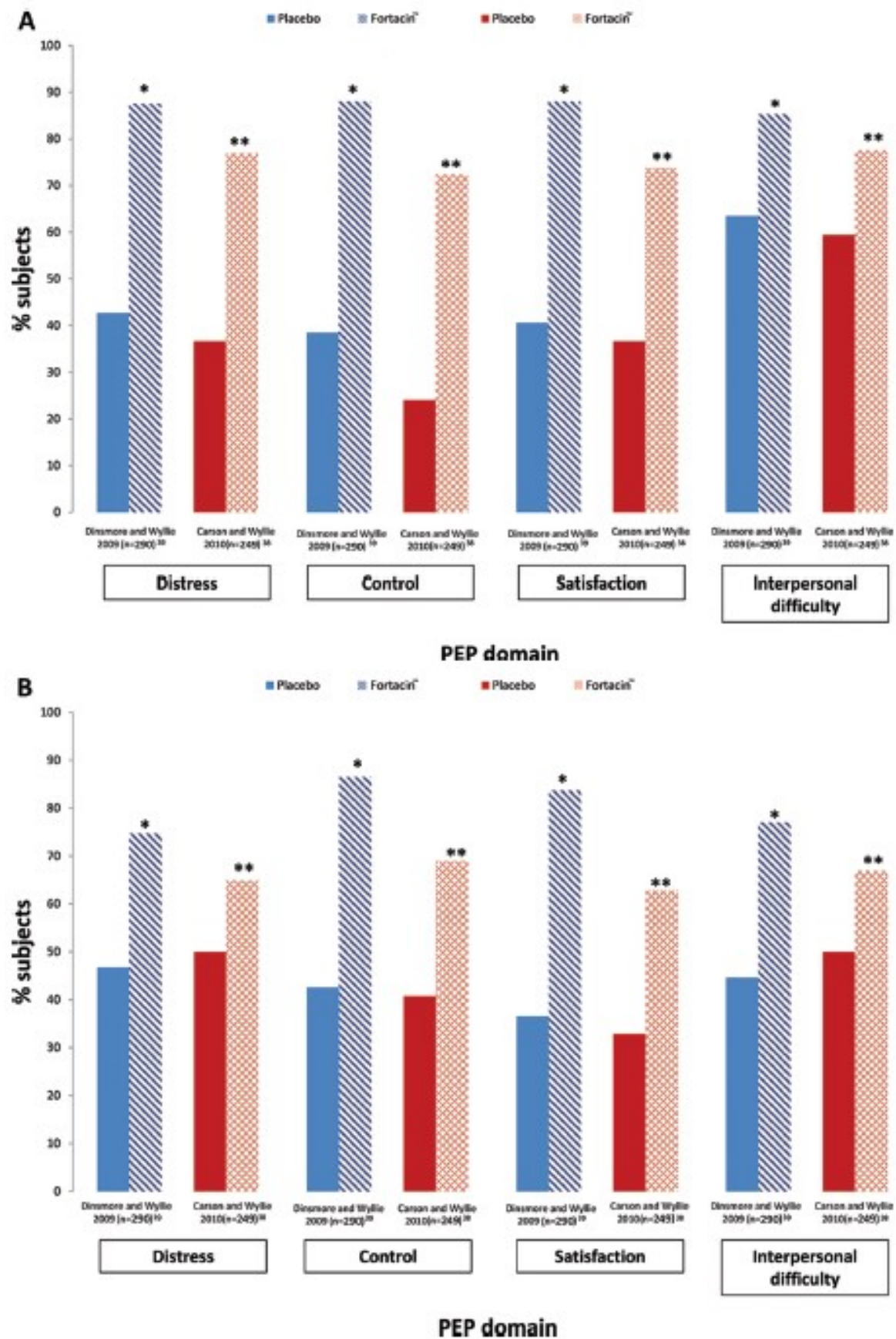


Figure 15. Pourcentage de patients (A) et de partenaires sexuelles féminines (B) déclarant une amélioration d'au moins un point au PEP avant et après 3 mois de traitement avec Fortacin ou placebo^{*3}

Les résultats des deux études combinées indiquent qu'une proportion plus élevée de patients traités par Fortacin® présentaient un IELT moyen de >1 minute, >2 minutes, >3 minutes ou >4 minutes comparativement au placebo au cours de la période de traitement de trois mois (Figure 16)^{*261}. La plupart des patients (85,2 %) du groupe de traitement actif ont ainsi obtenu un IELT moyen de >1 minute, contre seulement 46,4 % dans le groupe placebo.

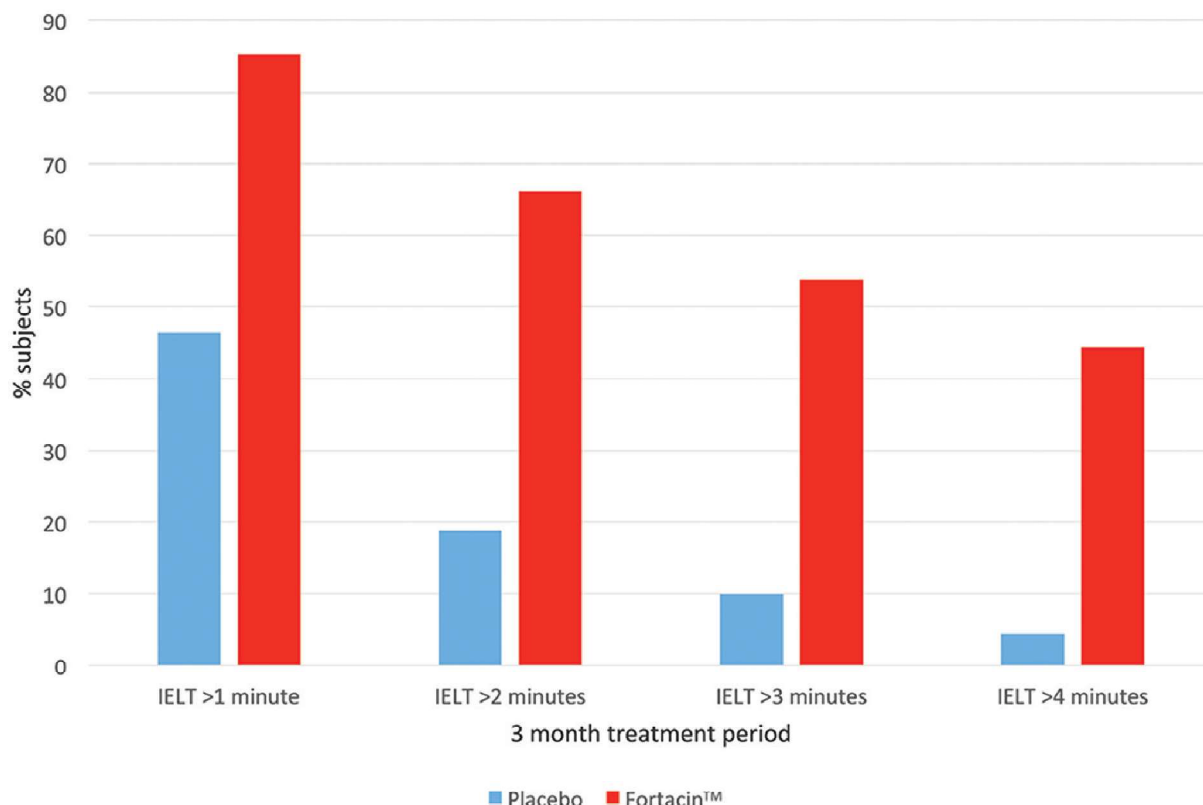
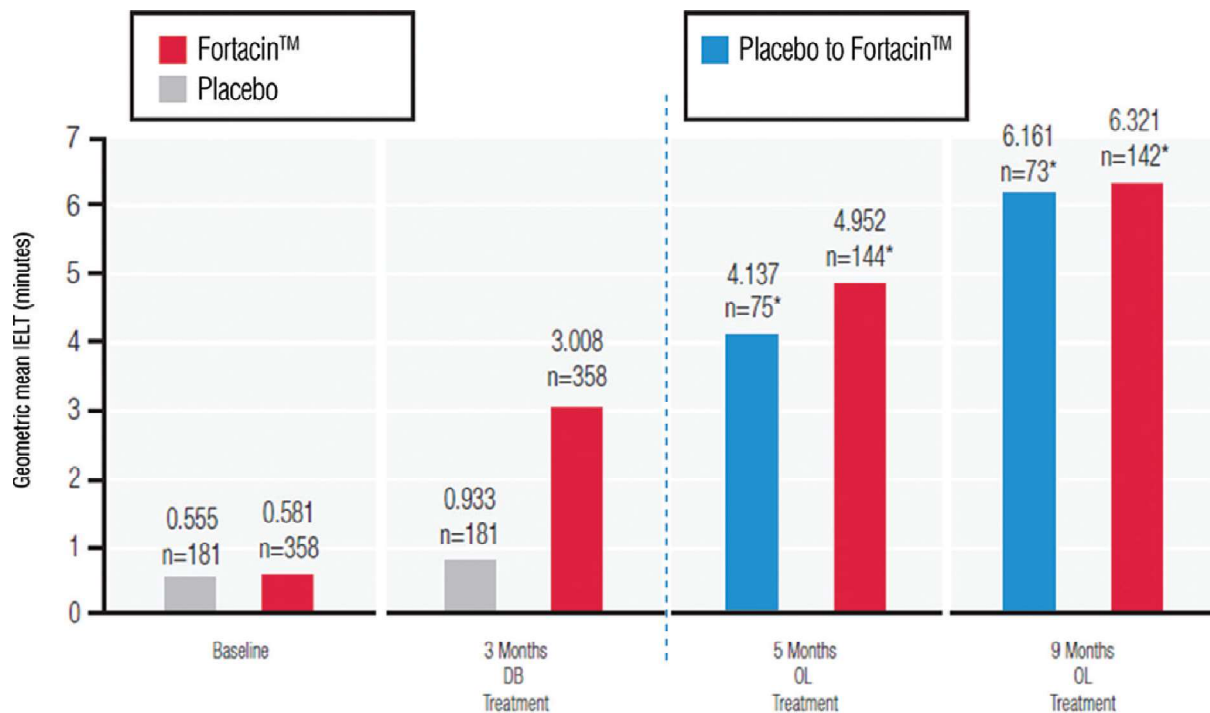


Figure 16. Proportion de patients avec IELT >1 minute, >2 minutes, >3 minutes, ou >4 minutes pendant le traitement de 3 mois avec Fortacin™ ou placebo^{*3}

Après extension des études respectivement de 5 et 9 mois, les données indiquent que le Fortacin® a non seulement continué à être efficace, mais aussi que l'IELT moyen observé a continué d'augmenter, avec une amélioration encore plus nette de l'IELT moyen chez les patients qui ont été converti du placebo au traitement actif (Figure 17)^{*262}.



*All patients using Fortacin™

Figure 17. Evolution de l'IELT moyen après 3 mois de traitement puis après extension de 5 et 9 mois supplémentaires^{*3}

L'efficacité du produit a augmenté avec un usage répété au fil du temps (Figure 18), et des améliorations des scores à l'IPE ont pu être observées pour tous les domaines (changement moyen pour le contrôle éjaculatoire, la satisfaction sexuelle et la détresse de 12,3, 10,9 et 5.3 points respectivement, après 12 mois par rapport aux valeurs initiales)^{*261}. Cette amélioration supplémentaire de l'efficacité du Fortacin® lors de son utilisation répétée au cours du temps s'explique vraisemblablement par le fait que la satisfaction sexuelle retrouvée et la baisse de la détresse ressentie par les deux partenaires engendre un effet psychologique bénéfique qui améliore la confiance en soi du patient et sa capacité à contrôler son éjaculation. Le cercle vicieux que peut provoquer l'EP semble alors rompu et devient vertueux.

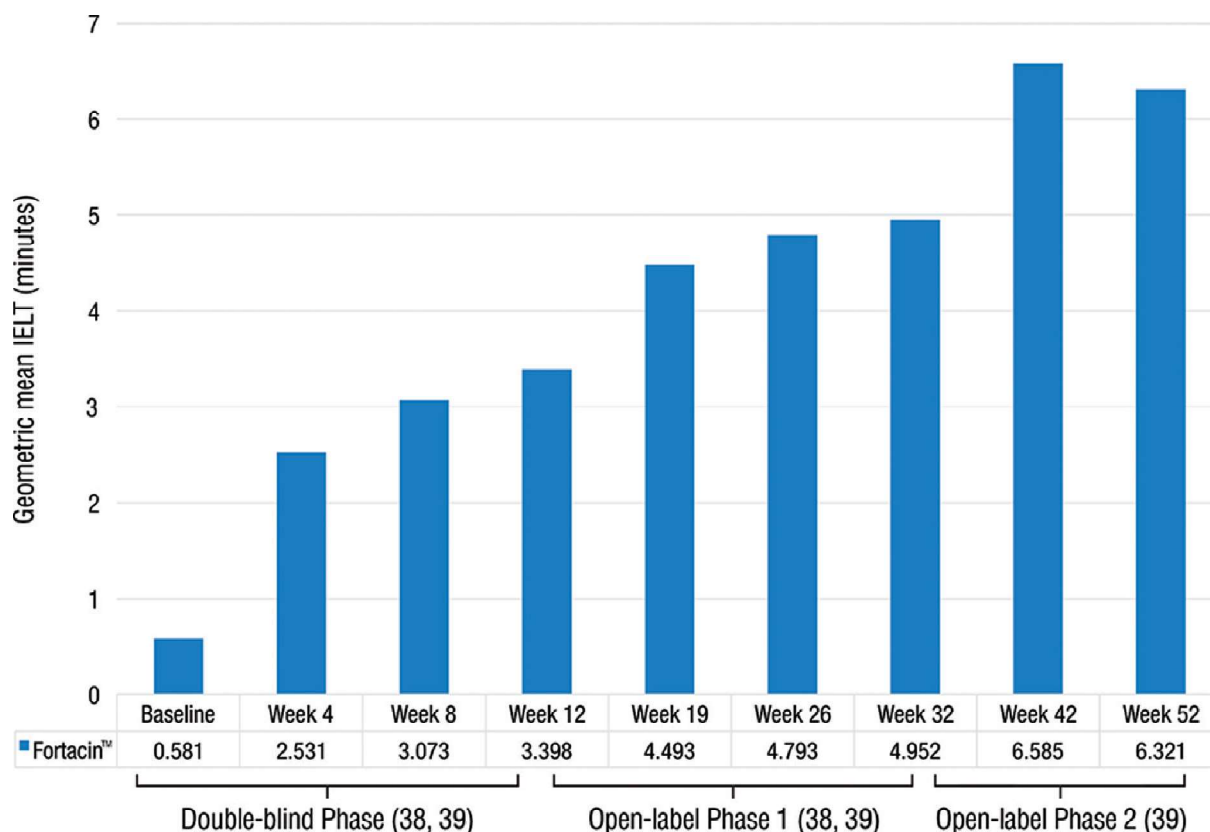


Figure 18. IELT moyen au cours du temps chez les patients traités avec le Fortacin^{®3}

Concernant sa tolérance, le Fortacin[®] a démontré un bon profil d'innocuité dans toutes les études avec une faible incidence d'effets indésirables. D'après les données établies à partir de 596 patients et 584 partenaires féminines qui ont participé aux essais cliniques, la plupart des EI liés au traitement sont survenus immédiatement ou dans les 24 heures, ils étaient locaux (pas d'EI systémiques signalés) et la plupart étaient d'intensité légère ou modérée^{*261}. L'incidence des EI était de 9,6% chez les patients et de 6% chez leurs partenaires féminines. Les EI les plus fréquemment signalés chez les hommes étaient de l'hypoesthésie génitale (4,5 %) et de la dysfonction érectile (4,4 %), avec arrêt du traitement chez 0,2 % et 0,5 % des patients, respectivement. Les EI les plus fréquemment signalés chez les partenaires féminines étaient une sensation de brûlure vulvo-vaginale (3,9 %) et une hypoesthésie génitale (1,0 %), avec provocation de l'arrêt du traitement chez 0,3 % des sujets.

La liste complète des effets indésirables, informations et conseils d'utilisation sont disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (Annexe 7).

Les effets sur la fertilité n'ont été évalués que dans une étude in vitro menée chez des rats, et le Fortacin[®] s'est avéré réduire la mobilité des spermatozoïdes lors d'un

contact direct. Mais cette étude ne reproduisait pas les conditions de l'utilisation clinique car la concentration réelle de produit entrant en contact direct avec les spermatozoïdes serait bien inférieure. Il est donc pour l'instant impossible de dire si l'utilisation du Fortacin[®] pourrait empêcher une grossesse.

Principales informations et recommandations pratiques concernant l'utilisation et la manipulation du Fortacin[®]*263:

- **La posologie recommandée est d'une dose qui correspond à 3 pulvérisations successives du produit**
- **La posologie quotidienne maximale est de 3 doses soit 9 pulvérisations par 24 heures, espacées d'au moins 4 heures**
- **A appliquer 5 minutes avant le rapport sexuel**
- **L'application se fait après avoir rétracté le prépuce et un tiers du gland doit être couvert par chaque pulvérisation de façon à en couvrir l'ensemble**
- **Le flacon pulvérisateur doit être en position verticale (valve vers le haut) lors de la pulvérisation**
- **Après 5 minutes, tout excédent de solution doit être retiré avant le rapport sexuel pour minimiser la transmission au partenaire**
- Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être brièvement agité, puis amorcé par 3 pulvérisations en l'air
- Avant chaque utilisation ultérieure, il doit être brièvement agité, puis réamorcé par une pulvérisation
- Après la première utilisation du spray, la conservation est de 12 semaines à une température ne dépassant pas 25°C.

Le Fortacin[®] est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I), et n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. A cette date, son prix indicatif est de 49€ pour un flacon contenant 12 doses minimum.

En résumé, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Fortacin[®] ont été prouvées dans de nombreuses études à grande échelle avec des améliorations démontrées dans la latence éjaculatoire, le contrôle, et la satisfaction sexuelle. L'application du produit est facile et le délai d'efficacité court (dans les 5 minutes), ce qui est moins susceptible d'interférer avec la spontanéité des

activités sexuelles. L'incidence d'EI est faible et les effets locaux sont légers à modérés, chez les patients comme chez les partenaires, avec très peu de risque d'effets secondaires systémiques. Dans l'ensemble, Fortacin® améliore de manière significative la qualité de la performance sexuelle, son effet est durable au cours du temps et peut aider à briser le cercle vicieux de l'EP.

Le Fortacin® devrait être recommandé comme traitement topique de première intention de l'EP. Il pourrait être considéré non pas seulement comme une thérapie alternative des ISRS, mais aussi comme une thérapie complémentaire des ISRS par voie orale chez les patients atteints d'EP sévère, du fait de leurs sites d'action différents. Un certain nombre de patients étant insatisfaits de l'efficacité d'un traitement par des ISRS, l'ajout de cet anesthésique topique pourrait s'avérer bénéfique.

8.1.2.3. Lidocaïne : Promescent® Make Love Longer



Le Promescent® est un nouvel anesthésique local à effet retardant de l'éjaculation et qui peut être utilisé dans le traitement de l'EP. C'est un vaporisateur topique uniquement à base de lidocaïne qui doit être appliqué en dessous de la tête du pénis 10 à 15 minutes avant le rapport sexuel à hauteur de 3 à 10 pulvérisations selon besoin^{*264}. Une étude ouverte auprès de 91 hommes se plaignant d'EP subjective ayant utilisé ce vaporisateur aurait démontré que les IELT sont passés à 11,16 minutes, contre 6,81 minutes sans le spray. Lors de l'utilisation du produit, 65,6% des

deux partenaires auraient eu un orgasme contre seulement 44,1% sans son emploi). Les résultats suggèrent que l'utilisation de ce spray topique améliore significativement la qualité des rapports sexuels et la perception de l'expérience des partenaires, et que ceux-ci semblent s'améliorer avec une plus longue durée d'utilisation. Cette étude est à relativiser fortement car elle est la seule existante sur l'efficacité de ce produit et sa méthodologie de recueil des données paraît très incertaine.

Une étude a malheureusement révélé que le Promescent® a un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes, entraînant une diminution de leur motilité moyenne, de leur progression et de leur viabilité, comparativement aux échantillons correspondants du groupe témoin, qui n'a pas reçu de produit*²⁶⁵. Cela pose donc un problème potentiellement sérieux pour les couples qui ont un désir de grossesse et dont les hommes atteints ou non d'EP font appel à ce produit.

Contrairement au Fortacin®, le Promescent® a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, et il est disponible sans ordonnance et couramment utilisé en Amérique du Nord (à partir de 19,95\$ le flacon de 10 pulvérisations).

Le Promescent® est un nouvel anesthésique local qui paraît efficace pour retarder l'éjaculation chez tous les hommes, même s'il n'y pas encore de véritables preuves à l'appui. Cependant, son effet cytotoxique sur les spermatozoïdes pourrait limiter son usage. Des études sérieuses sur son efficacité et sa toxicité par rapport à un placebo doivent être menées chez des hommes atteints d'EP.

8.1.2.4. Lidocaïne : Stud100®



Le Stud 100® est un autre spray anesthésique local à base de lidocaïne à 9,6% qui n'a pas fait l'objet d'études cliniques pour prouver son efficacité. Il se pulvérise directement sur le dessus du pénis 5 à 20 minutes avant un rapport sexuel à raison de 3 à 8 pulvérisations par utilisation en fonction des personnes. Le pénis doit être bien nettoyé avant la pénétration pour éviter une absorption du produit par le partenaire. Il fait effet pendant une à deux heures et il ne faut pas dépasser 24 pulvérisations par 24 heures et ne pas utiliser le produit plus de 3 mois d'affilée. En France, le Stud 100® n'est plus disponible dans le commerce mais est en vente libre dans plusieurs autres pays du monde et existe depuis plus de 20 ans aux États-Unis. Il est procurable en ligne mais il existe beaucoup de contrefaçons.

8.1.2.5. Crème SS (Severance Secret Cream)

Cette crème de « composition secrète » originaire de Corée qui contiendrait 9 extraits naturels de plantes (Ginseng radix alba, Angelicae gigantis radix, Cistanches herba, Zanthoxyli fructus, Torlidis semen, Asiasari radix, Caryophylli flos, Cinnamomi cortex, Bufonis venenum) a un effet anesthésique et désensibilisant. Elle est destinée à être appliquée sur le gland une heure avant le rapport sexuel, mais doit être lavée juste avant le rapport pour éviter l'absorption des principes actifs par le partenaire.

Deux études menées en Corée ont comparé l'efficacité de la crème SS à celle d'un placebo chez un total de 156 patients atteints d'EP primaire^{*266-267}. Après application de doses de 0,2g de crème, les IELT mesurés étaient très significativement améliorés (gain de 9min environ) avec une efficacité de plus de 80%. Parmi les effets indésirables, il faut mentionner une légère sensation de brûlure dans 15% des cas et une douleur légère chez 0,04% à 4% des patients.

8.1.2.6. Nouvel anesthésique en développement : Résinifératoxine

La résinifératoxine est une résine d'origine végétale, qui est un analogue très puissant de la capsaïcine dont la structure chimique est représentée Figure 19.

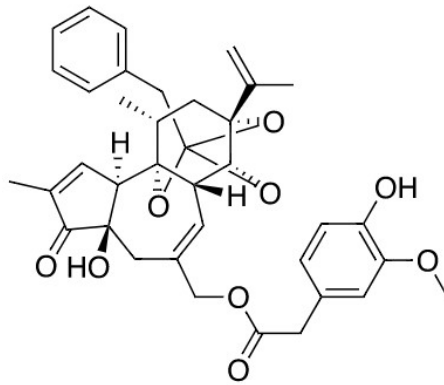


Figure 19. Structure chimique de la résinifératoxine

Elle a la capacité d'activer certains neurones sensoriels en augmentant la perméabilité du calcium. Elle provoque d'abord une importante sensation d'irritation et de brûlure suivie d'une désensibilisation et d'une analgésie^{*268-269}.

Il a été démontré par Shi et ses collègues dans une étude préliminaire de 2014 que la résinifératoxine améliore l'IELT chez des patients atteints d'EP primaire^{*270}. Cependant, cette amélioration n'était significativement plus efficace que chez les patients avec un prépuce redondant, le traitement n'a pas été plus efficace qu'un placebo chez les autres patients. Les effets secondaires rencontrés ont été une légère sensation de brûlure du gland et une dysurie. La population d'hommes faisant partie de l'étude était particulièrement petite (41 patients au total) et d'autres études sont ainsi nécessaires pour vérifier l'activité et l'utilité potentielle de la résinifératoxine ainsi que pour comparer son efficacité avec celle des autres anesthésiques déjà utilisés.

8.1.3. Inhibiteurs de la PhosphoDiéstrérase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiéstrérase de type 5 (IPDE-5) comme le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont des molécules efficaces et approuvées dans le traitement des dysfonctions érectiles. **Les IPDE-5 pourront donc être un traitement de choix pour les hommes qui souffrent d'une EP dont la cause primaire est une dysfonction érectile comorbide.**

Plusieurs auteurs ont expérimenté les IPDE-5 seuls ou en association avec des ISRS comme traitement de l'EP^{*255,271-279}. Le mécanisme d'action exact des IPDE-5 dans la prise en charge des patients atteints d'EP est actuellement inconnu. Dans une revue systématique de 2006, McMahon et ses confrères ont émis l'hypothèse que les IPDE-5 agiraient selon des mécanismes multiples, notamment une réduction

de l'anxiété de performance, une augmentation de la libération de monoxyde d'azote, une diminution du tonus sympathique et une relaxation des muscle lisses du canal déférent et des vésicules séminales, ce qui pourrait retarder l'éjaculation^{*280}. Cette revue n'a pourtant pas réussi à réunir de preuves formelles en faveur du rôle des IPDE-5 dans le traitement de l'EP, sauf chez les hommes atteints d'une dysfonction érectile concomitante.

Fréquemment prescrit hors indication, le sildénafil se révèle utile dans le traitement de l'EP d'après une revue de données cliniques^{*281} même si des résultats d'études sont contradictoires sur son efficacité en monothérapie (certaines montrant une augmentation significative de l'IELT et d'autres non)^{*280,282}. Les auteurs ont conclu que les données étaient limitées mais encourageantes et ont insisté sur la nécessité de mener de vastes études randomisées en double aveugle *versus* placebo. Par ailleurs, le sildénafil s'est révélé plus efficace pour augmenter l'IELT et la satisfaction sexuelle lorsqu'il était associé à la paroxétine^{*283}, mais entraînait aussi une augmentation des EI.

Dans une étude de bonne qualité menée en 2009 auprès de 42 hommes atteints d'EP primaire, Aversa et ses collègues ont signalé après un traitement de 16 semaines par du vardenafil (10mg à la demande) une augmentation de 7,5 fois de l'IELT moyen (4,5min vs. 0,6min avec placebo) et des améliorations significatives du contrôle éjaculatoire, de la confiance en soi, de la satisfaction sexuelle globale, et de la détresse personnelle^{*276}.

La revue avec méta-analyse des données la plus récente suggère que les IPDE-5 seuls sont significativement plus efficaces qu'un placebo et que les IPDE-5 combinés à un ISRS sont significativement plus efficaces que l'ISRS seul pour augmenter l'IELT chez les hommes atteints d'EP. En revanche, l'efficacité des IPDE-5 n'est pas significativement différente de celle des ISRS. Toutefois les auteurs recommandent d'être prudent dans l'interprétation de leurs résultats étant donné l'hétérogénéité statistique, l'hétérogénéité clinique des participants recrutés, et la qualité méthodologique présentes dans ces études^{*284}.

Dans deux études sur les IPDE-5 (sildénafil et vardenafil) utilisés dans le traitement de l'EP, les EI ont été évalués. L'incidence globale n'a pas été signalée mais les EI les plus courants comprenaient les céphalées (10-15%), les bouffées vasomotrices (12-15%), la dyspepsie (5-10%), les anomalies visuelles (5%) et la rhinite (5%), qui avaient tendance à s'atténuer et à disparaître avec l'utilisation continue^{*276,279}. Ces données sont semblables à celles rapportées dans l'utilisation d'IPDE-5 chez les

hommes atteints de dysfonction érectile^{*285}. Les taux globaux d'EI étaient de 50% avec le sildénafil et de 47% avec le tadalafil et les EI les plus courants étaient les céphalées (13 à 17%), la dyspepsie (3,8 à 10%), les bouffées vasomotrices (4,8 à 13%) et la rhinite (3,1 à 7,9%). Le taux d'EI graves était faible (1,2 à 2,5 %).

Même si le comité d'experts de l'ISSM reconnaît qu'il existe certaines preuves en faveur de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi, il ne recommande pas l'utilisation hors AMM des IPDE-5 à la demande ou en dose quotidienne dans le traitement de l'EP primaire chez les hommes ayant une fonction érectile normale. En revanche, les IPDE-5 sont unanimement recommandés comme traitement de première intention chez les patients souffrant d'EP primaire ou d'EP acquise et d'une dysfonction érectile associée^{*216}.

8.1.4. Alpha-bloquants

La prostate et les vésicules séminales jouent un rôle essentiel dans la physiologie de l'éjaculation et les muscles lisses de ces deux organes contiennent des récepteurs alpha-1-adrénergiques^{*286-287}. Les antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénergiques ou α 1-bloquants sont approuvés et considérés comme le traitement de choix des symptômes des voies urinaires inférieures chez les hommes atteints ou non d'hyperplasie bénigne de la prostate, mais ils ont été signalés comme pouvant causer certains effets indésirables, notamment de l'hypotension ou une dysfonction éjaculatoire^{*288}. Cette dernière aurait deux origines, premièrement il a été démontré que la silodosine inhibe l'expression des récepteurs α 1A-adrénergiques dans le col de la vessie, la prostate et l'urètre et peut détendre ces organes, entraînant une éjaculation rétrograde^{*289}. Deuxièmement, les α 1-bloquants inhibent l'émission de sperme, ce qui peut entraîner une éjaculation anormale^{*290-291}.

Ces données ont amené plusieurs chercheurs à étudier les effets de différents α 1-bloquants sur le traitement de l'EP, notamment la tamsulosine, l'alfuzosine, la térazosine, la silodosine et la doxazosine^{*292-296}. Dans une étude en double aveugle *versus* placebo, Cavallini a rapporté que l'alfuzosine (6 mg/j) et la térazosine (5 mg/j) étaient efficaces pour retarder l'éjaculation dans environ 50% des cas^{*292}. Parmi les EI signalés, l'hypotension était l'effet entraînant l'arrêt du traitement le plus courant (4,4% des patients dont 2 sous térazosine et 2 sous alfuzosine). Les autres EI comprenaient céphalées et épigastalgies sans entraîner d'arrêt du traitement.

De même, Başar et ses collègues ont rapporté que la térazosine administrée pendant 1 à 2 mois à des posologies de 5 ou 10mg/jour était efficace chez 67% (60/90) des hommes de leur étude^{*293}. Les auteurs ont par ailleurs simplement notifié qu'aucun des patients n'avait interrompu le traitement en raison des EI.

Toutefois, ces deux études sont limitées par l'utilisation de critères d'évaluation subjectifs et n'ont pas évalué l'IELT réel.

Les données sur les EI des α 1-bloquants chez les hommes atteints d'EP sont comparables à ce qui a été observé chez les hommes souffrant d'hypertension ou d'hypertrophie bénigne de la prostate. Les EI les plus fréquents associés à la térazosine comprennent hypotension posturale (3,9%), étourdissements (9,1%), somnolence (3,6%), congestion nasale et rhinite (1,9 %), impuissance (1,6%)^{*297}. Avec l'alfuzosine, les EI courants chez les hommes atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate comprennent étourdissements (5,7%), infections des voies respiratoires supérieures (3%), céphalées (3%) et fatigue (2,7 %)^{*298}.

La silodosine est un antagoniste hautement sélectif des récepteurs α 1A-adrénergiques qui semble être plus spécifique de la prostate et traite mieux les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate avec moins d'effets secondaires cardiovasculaires mais une plus grande incidence de dysfonction éjaculatoire^{*299-302}.

La suppression de l'éjaculation par la silodosine a été confirmée par Kobayashi dans des études avec des volontaires témoins^{*290,303}. Sato et ses collègues ont évalué l'effet de la silodosine en prises à la demande de 4mg 2h avant les rapports sexuels chez 8 patients atteints d'EP et ont montré que l'IELT a été considérablement prolongé (de 3,4 à 10,1 min) et les scores aux questionnaires améliorés^{*294}. Sato a confirmé ses résultats dans une autre étude de 2017^{*304} chez 26 patients avec EP acquise dans laquelle il a vérifié et comparé l'efficacité de la prise à la demande 1h avant les rapports de 4mg de silodosine à celle de 25mg de naftopidil, un autre α 1-bloquant. Les IELT moyens étaient de 1,9, 4,1 et 7,6 minutes respectivement avant traitement, dans le groupe naftopidil et dans le groupe silodosine. 92% des patients ont déclaré une amélioration de leurs symptômes avec la silodosine contre 46% avec la naftopidil. Il n'y a eu aucun effet indésirable systémique signalé mais 50% des patients traités avec la silodosine ont rapporté une réduction importante du volume de sperme émis (dont une absence d'éjaculation pour près de la moitié). A noter cependant que cet effet est réversible à l'arrêt du traitement ou avec une dose réduite de 2mg et que la moitié des hommes ayant rencontré ce trouble n'ont pas été

dérangés par celui-ci. Masciovecchio avait rapporté précédemment une incidence encore plus élevée d'anéjaculation avec une dose de 8mg^{*305}.

Bhat en 2016 avait lui aussi exploré l'efficacité de la silodosine 4mg à la demande mais chez 33 patients avec EP et insatisfaits par la dapoxétine par rapport à un groupe placebo^{*306}. Il a constaté lui-aussi une amélioration significative de l'IELT et des scores des questionnaires. Les patients et les partenaires se sont dits plus satisfaits des rapports sexuels, avec un bon contrôle de l'éjaculation. Côté EI, 26 des 33 patients (environ 79%) ont présenté une réduction du volume de l'éjaculat, mais seulement 4 ont déclaré une éjaculation retardée et aucun n'a signalé d'anéjaculation ou d'inconfort pendant l'orgasme.

Enfin, Akin et ses collaborateurs ont réalisé en 2013 une étude comparative de la silodosine 4mg, la tamsulosine 0,4mg, l'alfuzosine 10mg, la térazosine 5mg et la doxazosine à 4mg chez des hommes atteints d'EP. Ils ont rapporté que l'IELT, le score au questionnaire PEP et la qualité de vie des patients étaient statistiquement améliorés pour tous les médicaments et que la silodosine était la plus efficace^{*296}.

Tous ces résultats soutiennent l'utilisation possible et intéressante des α 1-bloquants à la demande et en particulier la silodosine comme nouvelle option pharmacothérapeutique pour l'EP et pourrait être approuvée prochainement. De plus, cette famille qui a déjà montré sa sûreté d'utilisation dans le traitement des symptômes des voies urinaires inférieures présente moins d'EI que les ISRS.

8.1.5. Tramadol

Le tramadol est un antalgique opioïde puissant d'action centrale indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Son mode d'action n'est pas complètement clair mais le tramadol est agoniste des récepteurs μ -opioïdes centraux et présente également de faibles propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et du GABA^{*307}. Il a été démontré que le tramadol agit comme antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} sérotoninergiques^{*308} et son efficacité dans le traitement de l'EP serait due à sa capacité de neuromodulation des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline^{*308-309}. De nombreuses études portant sur l'efficacité du tramadol à la demande sur les symptômes de l'EP ont été menées^{*309-314} mais la plupart ont été mal conçues et révèlent des résultats d'efficacité disparates.

La seule étude en double aveugle bien conçue est celle de Bar-Or et ses collaborateurs qui ont comparé les effets thérapeutiques du tramadol à deux doses différentes (62 et 89 mg) avec un placebo^{*309}. Les résultats au bout de 12 semaines démontrent une efficacité supérieure du tramadol par rapport au placebo mais une faible augmentation de l'IELT moyen de 2,5 fois environ, même avec la dose la plus forte.

Dans une étude croisée menée par Alghobary^{*313}, l'utilisation de la paroxétine quotidienne (20 mg) et du tramadol (50 mg) à la demande a été évaluée chez 35 sujets présentant une EP primaire. L'IELT moyen après 6 semaines a augmenté de façon significative dans les deux groupes, mais a diminué dans le groupe tramadol après 12 semaines alors qu'il a continué d'augmenter dans le groupe paroxétine. Ils ont conclu que l'utilisation ponctuelle du tramadol dans le traitement de l'EP était moins efficace que la paroxétine quotidienne, et que le tramadol ne pouvait être recommandé comme traitement à long terme.

Les résultats de l'étude d'Hamidi-Madani^{*315} publiés début 2018 montrent en revanche que 50 mg de tramadol à la demande (2 à 3h avant un rapport sexuel) est plus efficace que 20 mg de paroxétine à la demande comme traitement à long terme de l'EP primaire. L'étude a également montré que l'utilisation de la paroxétine à la demande n'avait pas d'effet notable par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'EI graves signalés et les effets secondaires les plus fréquents étaient une légère léthargie, de la fatigue et de la somnolence.

Quatre méta-analyses sur le tramadol dans le traitement de l'EP ont été publiées^{*316-319} et toutes concluent à son efficacité. Cependant, elles suggèrent la prudence dans l'interprétation de ces résultats à cause de leur hétérogénéité (durées de traitement et doses utilisées différentes selon les études) et du niveau de qualité des preuves disponibles.

Les EI les plus courants du tramadol employé comme antalgique sont les nausées, les vomissements, les étourdissements, la somnolence, la fatigue et les maux de tête. Le syndrome sérotoninergique a aussi été signalé comme EI du tramadol seul ou en association avec des ISRS^{*320}. Même si il n'a pas été évalué chez les hommes atteints d'EP, il existe avec la prise de tramadol un risque connu de dépendance ou d'abus mais qui semble probablement sous-évalué. Dans le cas de l'EP, même si ce risque est considéré comme faible du fait de son utilisation à des doses faibles et intermittentes, de sa demi-vie relativement longue (de 5 à 7h) et du recul d'expérience chez d'autres catégories de patients, il ne doit pas être négligé.

Dans ses recommandations de 2014, l'ISSM estimait que le tramadol à la demande pouvait être une option efficace pour le traitement de l'EP. Toutefois, il ne devrait être envisagé qu'après échec d'autres thérapies en raison du risque potentiel de dépendance et d'effets secondaires. Il ne doit pas être associé à un ISRS à cause du risque de syndrome sérotoninergique. D'autres études mieux conduites sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du tramadol chez les patients atteints d'EP^{*216}.

8.1.6. Modafinil

Le modafinil est un psychostimulant puissant non amphétaminique utilisé pour le traitement de la narcolepsie. Les mécanismes d'action potentiels du modafinil sont complexes et encore mal connus mais il pourrait retarder l'éjaculation par une combinaison de mécanismes, notamment une augmentation de la libération de sérotonine dans le cerveau et/ou la moelle épinière, une inhibition directe du système dopaminergique et une activation de voies noradrénergiques^{*321-324}.

Marson et ses collaborateurs ont démontré dans un modèle comportemental chez le rat que des prises orales aiguës de modafinil (aux doses de 30 mg/kg et 100 mg/kg) ont produit un retard significatif de l'éjaculation sans supprimer le comportement sexuel^{*325}.

Chez l'homme, Tuken a évalué en 2016 l'effet de prises à la demande (mais avant l'heure de midi les jours de désir de rapport sexuel) de 100mg de modafinil chez 55 patients atteints d'EP primaire^{*326}. Les résultats à la fin d'un mois de traitement ont révélé des améliorations très modestes de l'IELT moyen auto-estimé (+25 secondes en moyenne) et des résultats des patients au questionnaire PEP. Cette étude présente beaucoup de limites, elle est peu probante, l'échantillonnage est faible, sans comparaison à un placebo, les IELT étaient auto-estimés et non mesurés, les patients devaient anticiper leur désir de rapport sexuel et 11% d'entre eux ont eu des difficultés d'endormissement malgré la prise matinale du modafinil.

De nouveaux essais cliniques contrôlés à plus grande échelle et surtout plus concluants sont à espérer pour que le modafinil puisse être un jour recommandé comme traitement de l'EP.

8.1.7. Acide folique

L'acide folique aurait un rôle dans le métabolisme de la 5-HT et agirait donc sur l'origine neurobiologique de l'EP^{*327}. Une supplémentation en acide folique en association à un IPDE-5 s'est révélée efficace pour améliorer la fonction érectile^{*328}. Plusieurs compléments alimentaires pour traiter l'EP contiennent de l'acide folique en association avec des plantes et d'autres vitamines. **Bien que l'acide folique semble jouer un rôle plus important dans les difficultés érectiles, son coût peu élevé, l'absence d'effets secondaires et sa disponibilité sans ordonnance pourraient en faire un traitement pharmacologique intéressant pour l'EP.** De nouvelles études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'acide folique lorsqu'il est utilisé en monothérapie, ainsi que son potentiel effet synergique lors de son association aux IPDE-5 ou aux ISRS.

8.1.8. Caféine

La caféine a récemment été proposée comme traitement pharmacologique de l'EP. Un essai clinique en double-aveugle de 2015 a révélé que l'utilisation de 100 mg de caféine 2 h avant le début des rapports sexuels a augmenté de manière significative l'IELT et la satisfaction sexuelle chez les 40 patients atteints d'EP testés par rapport à un groupe placebo^{*329}. Même si la caféine est une drogue très bien connue et largement utilisée, il n'existe presque aucune preuve scientifique concernant les effets de la caféine sur la sexualité. La facilité d'utilisation et la disponibilité en vente libre des comprimés de caféine, voire tout simplement la consommation de café, pour potentiellement améliorer l'EP doit inciter à mener de nouvelles études plus concluantes.

8.1.9. Nouvelle classe thérapeutique en développement : les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine

De plus en plus d'études font état de l'implication de la neurotransmission ocytocinergique centrale et périphérique dans le processus éjaculatoire. Plusieurs études cliniques et précliniques suggèrent un rôle potentiel des antagonistes hautement sélectifs des récepteurs de l'ocytocine dans le traitement de l'EP^{*23}.

8.1.9.1. Epelsiban

Dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo sur l'epelsiban, Shinghal et ses collègues ont démontré que des doses de 50 ou 150mg prises par des hommes atteints d'EP 1h avant l'activité sexuelle ont été bien tolérées mais n'ont pas donné de meilleur résultat que le placebo^{*330}. Cette étude démontre que les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine non pénétrants du système nerveux central semblent avoir peu d'effet sur l'éjaculation lorsqu'ils sont administrés de façon systémique. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine à action centrale et qui traverse mieux la barrière hémato-encéphalique aurait le potentiel de traiter l'EP^{*18,20,331}.

8.1.9.2. Cligosiban

Le cligosiban, est un nouvel antagoniste des récepteurs de l'ocytocine qui avait démontré de bonnes tolérance et pénétration du système nerveux central en études précliniques. Il a été évalué par les mêmes auteurs dans deux études de phase II, randomisées en double aveugle *versus* placebo chez des hommes atteints d'EP primaire à qui ils ont administré par voie orale des doses variables de cligosiban à la demande entre 1 et 6h avant l'activité sexuelle^{*332-333}. La première étude montrait des résultats intéressants avec une amélioration significative de l'IELT presque 4 fois augmenté par rapport au placebo, un meilleur contrôle de l'éjaculation et moins de détresse personnelle. Le traitement a été généralement bien toléré, sans EI sévères signalés. Malheureusement, la deuxième étude qui était quasi similaire à la première, n'a pas montré une efficacité différente de celle du placebo, même avec une dose plus élevée de cligosiban. Les auteurs n'ont pas d'explication particulière sur ces différences de résultat pour le moment.

Les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine sont une nouvelle classe thérapeutique de molécules dont les premiers résultats sont à la fois intéressants et contradictoires. Ils semblent bien tolérés et de nouvelles études devraient permettre de savoir si cette classe a un avenir potentiel pour traiter l'EP.

8.2. THERAPIES PSYCHO-SEXOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALES

Pendant longtemps, avant que les traitements pharmacologiques n'apparaissent officiellement sur le marché et deviennent plus populaires, la thérapie comportementale et les conseils sexologiques ont été considérés comme un pilier dans la prise en charge de l'EP.

Les thérapies comportementales et psychologiques pour traiter l'EP comportent deux grandes classes de thérapies, avec des éléments qui peuvent se chevaucher. La première consiste en une psychothérapie pour l'homme, la partenaire ou le couple afin d'aborder les problèmes psychologiques et interpersonnels qui ont pu faire apparaître, entretenir ou bien être la conséquence de l'EP. La seconde consiste essentiellement en des techniques physiques pour aider les hommes à développer des aptitudes sexuelles permettant de retarder l'éjaculation, améliorer la confiance en soi sur le plan sexuel et diminuer l'anxiété de performance^{*334}. Le tableau 10 résume les principaux objectifs des traitements psycho-sexologiques.

Enseigner les techniques de contrôle éjaculatoire
Améliorer la confiance, l'estime de soi et les habiletés sexuelles
Réduire l'anxiété de performance
Résoudre les facteurs relationnels pouvant entretenir ou aggraver la dysfonction
Améliorer la communication du couple
Modifier le répertoire érotique trop rigide du couple
Éliminer les obstacles à l'intimité

Tableau 11. Objectifs des traitements psycho-sexologiques^{*335}

8.2.1. Psychothérapie

8.2.1.1. Désensibilisation systématique

Cette thérapie peut être proposée chez les patients atteints d'une EP associée à une anxiété. La désensibilisation systématique consiste à induire un état de relaxation du patient suite à sa confrontation avec une situation sexuelle anxiogène. Le patient est d'abord soumis à des représentations mentales de ces situations jusqu'à pouvoir les

affronter dans la réalité. Les résultats des études sur l'efficacité de cette méthode sont contradictoires et ont un faible niveau de preuve^{*6}.

8.2.1.2. Thérapie de couple

Les principaux objectifs de la thérapie relationnelle pour traiter l'EP seront d'aider les couples à trouver des solutions rationnelles à leurs conflits et travailler ensemble de manière constructive pour surmonter et résoudre les problèmes. Les thérapeutes vont aider les couples à retrouver leur intimité sexuelle et émotionnelle tout en diminuant l'hostilité et le retrait qu'ils ont l'un envers l'autre^{*336}. Une des clés de la réussite de la thérapie de couple, c'est de parvenir à instaurer ou réinstaurer la communication entre les partenaires sur le sujet. Le défaut de communication et d'information sur l'EP est capital dans la manifestation et l'entretien des troubles car les idées reçues en matière de sexologie sont encore persistantes, notamment l'idée que la femme doit forcément avoir un orgasme par la pénétration ou que l'homme ne doit pas jouir avant sa partenaire. Malheureusement, la grande majorité des hommes qui pensent souffrir d'EP n'en ont jamais parlé en dehors de leur couple, il y a donc peu de chance qu'ils aient conscience de ces fausses croyances ou qu'ils aient développé des scénarios érotiques donnant moins d'importance à la pénétration.

Une thérapie systémique de couple peut être proposée lorsque l'EP est liée à une conjugopathie. L'approche systémique consiste d'abord en un interrogatoire pour pointer les fonctionnements du couple, les blocages, les contradictions et les soucis de communication. L'objectif est de générer un changement dans les comportements employés de façon inconsciente par les deux partenaires et qui peuvent avoir pour effet d'entretenir le problème. Ce changement n'intervient pas seulement dans la discussion, mais aussi dans l'expérimentation de façons différentes de se mettre en relation. Une des techniques utilisée est « l'injonction paradoxale » ou « la prescription du symptôme ». Le thérapeute peut ainsi donner aux partenaires des tâches dites « paradoxales » à accomplir entre deux séances. Dans le cas de l'EP, cela consistera par exemple à conseiller au patient de pratiquer des pénétrations de courte durée lors des rapports sexuels pour lui faire prendre conscience qu'il est en capacité de contrôler son symptôme et qu'un changement est possible^{*6}.

8.2.1.3. Psychoanalyse

La psychanalyse vise à mettre à jour et à résoudre la problématique inconsciente du patient. Dans le modèle psychanalytique, l'EP est considérée comme étant la conséquence d'un sentiment d'hostilité envers la femme. Le problème d'EP est donc censé se résoudre en amenant le patient à une prise de conscience de ses conflits œdipiens non résolus. Les résultats obtenus par cette méthode ne sont pas probants^{*6}.

8.2.1.4. Psychothérapie de groupe

Les séances de psychothérapie de groupe offrent la possibilité aux patients qui partagent des problèmes similaires d'interagir les uns avec les autres dans un environnement favorable et sûr. Cela facilite l'expression de sentiments qui sont souvent difficiles à exprimer en dehors du groupe, et facilite aussi l'essai de nouveaux comportements. Chacun bénéficie de l'expérience des autres membres du groupe et s'engage en retour à partager son expérience personnelle. C'est l'homogénéité du groupe qui est à la base du processus de mise en miroir et qui permet au patient de générer un sentiment particulier d'appartenance^{*337}. Les objectifs de la psychothérapie de groupe sont d'aider dans la compréhension du dysfonctionnement sexuel, permettre aux patients d'acquérir des compétences internes et relationnelles utiles à l'obtention d'une qualité de vie plus satisfaisante, mieux analyser et gérer de nouveaux événements, réfléchir aux changements et aux améliorations possibles, réduire l'anxiété, augmenter l'observance d'un traitement médical.

Pavone et ses confrères ont souhaité comparer l'efficacité d'une psychothérapie de groupe par rapport à la dapoxétine et à l'association des deux chez 157 hommes atteints d'EP^{*338}. Cette psychothérapie consistait en 16 séances hebdomadaires par groupes ouverts de 10 patients et d'une durée de 2 heures chacune. A la fin de chaque séance, du temps a été consacré afin d'aider les participants à intégrer de façon cognitive la théorie avec la pratique. Les résultats ont montré que la psychothérapie de groupe seule était très efficace (IELT multiplié par 8,79), plus efficace que la dapoxétine (IELT multiplié par 4,57). La combinaison des deux thérapies s'est révélée encore un peu plus efficace que la psychothérapie seule (IELT multiplié par 8,97). La satisfaction sexuelle et l'anxiété ont aussi été améliorées dans les trois groupes testés.

8.2.2. Techniques physiques et comportementales

8.2.2.1. Technique du « Stop-Start »

Le but de la technique du « Stop-Start » imaginée par Semans en 1956 est d'entraîner l'homme à mieux gérer les stimuli afin de retarder le réflexe éjaculatoire. La méthode consiste simplement à faire stimuler sexuellement le patient par le partenaire et à arrêter la stimulation à chaque fois que l'homme se sent proche de l'éjaculation. Quand la sensation des stimuli a disparu, la stimulation peut alors être recommencée, d'où le nom de « Stop-Start ». Ces étapes d'arrêt et de démarrage sont répétées jusqu'à ce que le patient soit capable de supporter indéfiniment ce type de stimulation^{*339}.

8.2.2.2. Technique de la « Pause de Kaplan »

Cette technique est une réactualisation par Kaplan en 1974 de la technique de Semans et repose sur les mêmes principes, faire mieux ressentir la progression des sensations pré-orgasmiques et habituer le sujet à supporter un degré élevé d'excitation en différant sa satisfaction. Alors que le travail de Semans se déroulait uniquement lors de séances de masturbations par la partenaire, la méthode dite de la « Pause de Kaplan » poursuit ce travail pendant les rapports sexuels avec l'utilisation de stimulations d'intensité croissantes. A noter que dans cette méthode, la réussite dépend pour beaucoup de la communication entre les partenaires^{*131}. Kaplan a estimé lors d'une étude qu'elle a réalisée plus tard que sa technique avait un taux d'efficacité de 80% sans trop de précisions sur son évaluation ni sur l'efficacité à long terme^{*143}.

8.2.2.3. Technique du « Squeeze »

Masters et Johnson ont émis l'hypothèse qu'un mauvais conditionnement lors des premières expériences sexuelles serait à l'origine de la difficulté à prolonger la durée des rapports sexuels. Ils ont alors imaginé en 1970 un programme de reconditionnement^{*26} se déroulant sur deux semaines et qui comporte 3 phases :

- Une première phase d'éducation sur la sexualité qui permet une meilleure compréhension et appréhension
- Une deuxième phase de développement de la sensibilité au toucher (chaque partenaire est donneur puis receveur et doit se concentrer sur les sensations

procurées) et d'une nouvelle communication corporelle (les partenaires font part de leurs ressentis et de leurs préférences dans une perspective de plaisir mutuel et non de performance)

- Une troisième phase d'apprentissage de la compression pénienne (« Squeeze ») qui reprend le principe du « stop-start » en remplaçant les arrêts de stimulations par des compressions du pénis au niveau du gland et qui sont effectuées par la partenaire au moment de l'imminence éjaculatoire et selon un plan progressif. (Figure 20)

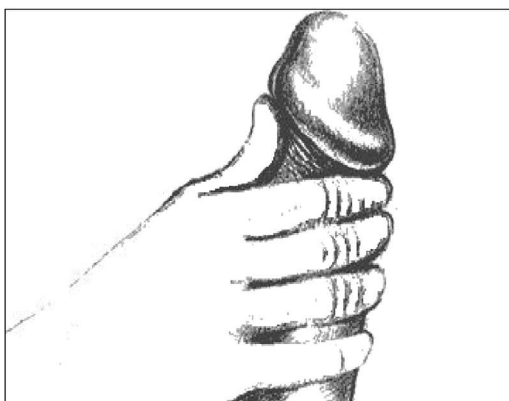


Figure 20. Technique du « squeeze »^{*340}

Masters et Johnson préconisaient d'employer cette technique pendant 6 à 12 mois après la fin du programme, d'avoir des préliminaires avant toute pénétration et des activités sexuelles régulières.

8.2.2.4. Technique du « *Sensate focus* »

Egalement développée par Masters et Johnson dans les années 1960, le « *sensate focus* » ou épreuve de concentration sensorielle est une expérience qui doit permettre à chacun des partenaires de se recentrer sur son corps et de porter une attention particulière aux sensations perçues au lieu de se concentrer sur la performance ou l'orgasme. Le couple prend le temps de se caresser mutuellement à tour de rôle durant 15 à 30 minutes sur l'ensemble du corps d'abord sans, puis avec contact des zones génitales. Celui qui caresse l'autre doit s'appliquer à donner les stimulations adéquates pour la détente et le plaisir de l'autre. Le but du procédé est là-également d'atténuer et de réguler la survenue du réflexe éjaculatoire en généralisant les sensations érotiques.

8.2.2.5. Rééducation des muscles du plancher pelvien

Les muscles pelviens sont impliqués dans le contrôle du réflexe éjaculatoire. Il a été postulé qu'un meilleur contrôle de la contraction de ces muscles pelviens pourrait améliorer les symptômes d'EP. Cette rééducation comporte des séances initiales au cours desquelles on explique aux patients le rôle que jouent les muscles pelviens dans l'éjaculation. Puis les patients apprennent au cours des séances suivantes comment contrôler ces muscles pendant les rapports sexuels grâce à de l'électrostimulation et une sonde de biofeedback. En 1996, La Pera a essayé cette méthode chez 18 patients atteints d'EP et 11 d'entre eux (61%) ont été considérés comme guéris après 15 à 20 séances, les autres ne montrant pas d'amélioration^{*341}. En 2014, Pastore^{*342} a démontré une amélioration du contrôle éjaculatoire avec un IELT moyen multiplié par 3,5 environ chez 82,5% (33/40) des patients avec EP primaire après seulement 12 semaines de traitement. Malheureusement, l'effet commençait déjà à diminuer 6 mois après. Le même Pastore avait montré auparavant dans une étude randomisée que la rééducation du plancher pelvien n'était pas aussi efficace que la dapoxétine mais sans comparaison à un placebo^{*202}. La rééducation du plancher pelvien améliore également la qualité des érections et augmente la pression intracaverneuse^{*343}. L'amélioration de l'EP pourrait donc être due en partie voire en totalité à l'amélioration concomitante de la dysfonction érectile. A noter que des auteurs ont récemment émis l'hypothèse qu'une séance de neurostimulation électrique transcutanée appliquée au niveau des muscles du plancher pelvien avant l'activité sexuelle pourrait inhiber pendant plusieurs minutes les contractions rythmiques naturelles de ces muscles nécessaires à l'achèvement du processus éjaculatoire^{*344}. Cette intervention pourrait donc augmenter significativement le temps d'éjaculation chez les patients atteints d'EP. La réalisation d'essais cliniques pour vérifier cette hypothèse sont attendus.

La rééducation musculaire du plancher pelvien représente donc une thérapie relativement efficace et sans risque d'effets secondaires. Son ajout aux traitements existant pour l'EP devrait être envisagé et de nouvelles perspectives sont en développement.

8.2.2.6. Autres méthodes

Les méthodes suivantes peuvent également être employées, seules ou associées aux précédentes techniques physiques.

- **Approche sexocorporelle ou sexofonctionnelle**

Cette théorie conçue par le docteur Jean-Yves Desjardins est utilisée en sexologie clinique et repose sur une double grille d'évaluation des différentes composantes psychophysiologiques de la sexualité. Basée sur le principe «corps-cerveau-cerveau-corps», l'approche sexocorporelle étudie le corps et l'émotion lors de la montée de la tension sexuelle ainsi que la décharge de cette dernière. Elle considère que le vécu sexuel est fondé sur des apprentissages pouvant être inachevés ou inappropriés.

Ainsi, par la gestion volontaire des réactions corporelles, comme jouer avec les rythmes, les tensions musculaires et l'utilisation de l'espace (respiration et mouvement corporel), le patient pourra influencer le ressenti et la montée de l'excitation sexuelle.

Le principe thérapeutique est donc un réapprentissage des habiletés sexuelles corporelles pour moduler l'excitation et à la fin, augmenter la capacité de la personne à vivre le plaisir sexuel^{*345}.

- **Musicothérapie**

Elle permettrait une rééducation du réflexe éjaculatoire en conditionnant le sujet à n'éjaculer qu'à l'écoute d'une musique rapide, survenant de plus en plus tardivement après une séquence de musique lente rythmant les mouvements du coït^{*335}.

- **Relaxation, yoga et naturopathie**

Ces trois méthodes présentent l'intérêt d'être parfaitement bien tolérées, mais hormis la détente certaine qu'elles peuvent entraîner chez les patients, **il y a très peu de preuves de leur efficacité sur les symptômes d'EP quand elles sont employées seules**. Il existe une étude de 2007 qui montre que le yoga entraînerait une amélioration significative comparable à la fluoxétine mais de façon retardée (à partir de la huitième semaine pour le yoga contre la quatrième pour la fluoxétine)^{*346}. Cependant, une autre étude de 2013 sur l'efficacité du yoga et de la naturopathie sur l'EP n'a pas montré d'amélioration significative avec le yoga par rapport à un placebo^{*347}. Même si les résultats semblaient encourageants, leur défaut peut s'expliquer par un échantillonnage trop petit ainsi qu'une durée de traitement de seulement 3 semaines.

Le mécanisme d'action du yoga sur l'EP est inconnu mais pourrait résider dans le renforcement et la diminution de la tension au niveau des muscles pelviens, ainsi

qu'une meilleure appréhension des signaux corporels qui précèdent l'éjaculation. D'autres essais sont nécessaires, sur plus d'hommes, plus longs, et qui précisent le type de yoga utilisé.

- **Hypnose**

L'hypnose peut agir soit directement sur le symptôme, soit indirectement en modifiant la perception temporelle du patient ou bien à l'aide de métaphores selon la méthode de Milton Erickson^{*335}. A ce jour, il n'existe pas d'études cliniques menées pour évaluer l'efficacité de l'hypnose sur l'EP.

8.2.2.7. Efficacité des thérapies psycho-sexologiques et comportementales

Sur 186 patients souffrant d'EP, en utilisant une thérapie associant le *sensate focus*, la technique du squeeze, la psychothérapie individuelle et une thérapie de couple, Masters et Johnson^{*26} ont obtenu un taux de réussite de 97% maintenu à 5 ans grâce à des séances d'entretien. Mais il s'agissait pour l'époque d'une étude avec un faible niveau de preuve. Hawton et ses collaborateurs^{*348} ont obtenu avec les mêmes méthodes 64% de succès en fin de traitement mais 75% de rechutes à long terme à cause de l'absence de séances d'entretien.

De Carufel et Trudel ont démontré une très forte augmentation de l'IELT (multiplié par 8) chez les hommes traités avec leur méthode psycho-sexologique (comportant une éducation sur la sensualité, les mouvements du corps, la vitesse de l'activité sexuelle, la tension musculaire et la respiration, les techniques de « squeeze » et « stop/start ») comparativement à un groupe de contrôle^{*349}.

La plupart des études sur les traitements psycho-sexologiques de l'EP manquent de groupes témoins et portent sur des petits effectifs avec peu ou pas de suivi sur la durée. Globalement, si les techniques comportementales sont employées seules, elles n'ont une efficacité à moyen terme que de 50 à 75 %. Des sessions de renforcement sont donc nécessaires pour maintenir les résultats car leur efficacité diminue avec le temps. De plus, elles prennent du temps et ne sont possibles que si la relation de couple est stable car ces méthodes nécessitent la collaboration de la partenaire et présentent parfois un caractère anti-érotique^{*335}.

Dans une revue méta-analytique de 2015, Cooper concluait que les preuves de l'efficacité des techniques physiques comportementales seules pour traiter l'EP sont

limitées^{*334}. Deux autres méta-analyses ont constaté une faiblesse et une incohérence dans les preuves à l'appui de l'efficacité des traitements psychologiques pour l'EP^{*350-351}. Par contre, les trois méta-analyses ont conclu qu'il y a de bonnes preuves que la combinaison des thérapies comportementales et médicamenteuses donne de meilleurs résultats que les traitements médicamenteux seuls. (Cf. 8.2.3)

8.2.3. Association des thérapies psycho-comportementales et pharmacologiques

La thérapie combinée implique l'utilisation progressive ou simultanée à la fois de la pharmacothérapie et de la thérapie psycho-comportementale. Le médicament doit permettre de retarder l'éjaculation pendant qu'ils apprennent dans le même temps les techniques comportementales pour retarder l'éjaculation et qu'ils abordent les aspects psychologiques et interpersonnels. Si possible, le médicament est sevré après six semaines ou plus chez les hommes qui ont démontré des améliorations certaines de l'IELT.

L'étude sur la thérapie combinée la plus convaincante a comparé des hommes ayant reçu 30mg de dapoxétine et une brève aide psychologique à d'autres n'ayant reçu que de la dapoxétine^{*207}. Après 24 semaines, le groupe recevant l'association thérapeutique a vu son IELT augmenter plus que dans le groupe recevant la dapoxétine seule (IELT de 4,0 et de 1,9 respectivement).

D'autres essais cliniques ont fait état de meilleurs résultats avec une thérapie combinée qu'avec le traitement médicamenteux seul mais les différences dans l'IELT étaient faibles. Une étude a rapporté que la psychothérapie et la technique de stop-start, associée à la chlorpromazine était plus efficace que la chlorpromazine seule sur une mesure auto-évaluée de l'anxiété, de la satisfaction sexuelle et du contrôle éjaculatoire^{*352}. Une autre étude a rapporté que le traitement comportemental (squeeze, *sensate focus*, Qigong et acupuncture) combiné avec la paroxétine était supérieur à la paroxétine seule sur les mesures du contrôle éjaculatoire, de la satisfaction patient/partenaire et de l'anxiété sexuelle^{*353}. Enfin une dernière étude a signalé que la technique de stop-start combinée au citalopram était plus efficace pour améliorer la satisfaction sexuelle que le citalopram seul, sans préciser le niveau de signification^{*354}.

L'ISSM continue de penser que la psychothérapie est utile aux hommes, aux femmes et aux couples pour développer les aptitudes sexuelles, retarder l'éjaculation, soulager l'angoisse, améliorer les problèmes relationnels et la confiance en soi sexuelle. Elle estime qu'il y a des preuves de l'efficacité des thérapies psychologiques et comportementales dans le traitement de l'EP^{*216}.

L'utilisation de thérapies combinées pharmacologiques et psycho-comportementales semble très intéressante mais pas encore assez employée, les praticiens ayant parfois du mal à intégrer des méthodes provenant de différentes disciplines.

Il paraît évident que des nouvelles recherches sur l'efficacité à long terme doivent être mises en œuvre en utilisant des meilleurs échantillonnages, données statistiques et méthodes d'évaluation des résultats.

8.3. TRAITEMENTS PHYSIQUES

8.3.1. Traitements chirurgicaux

8.3.1.1. Ablation et modulation du nerf dorsal pénien

L'ablation ou la modulation du nerf dorsal pénien, qui est la principale voie somato-sensorielle afférente du pénis, est une option thérapeutique potentiellement très efficace pour traiter l'hypersensibilité pénienne à l'origine de l'EP. Plusieurs techniques chirurgicales différentes existent pour diminuer cet influx nerveux excessif au niveau du nerf dorsal pénien, la neurotomie sélective, la cryoablation percutanée ou la neuromodulation par radiofréquence pulsée.

○ Neurotomie sélective

Dès 1994, Tullii est le premier à suggéré la technique chirurgicale de neurotomie sélective du nerf dorsal pénien chez les patients résistants aux traitements conventionnels de l'EP^{*355}. Cette technique consiste à couper micro-chirurgicalement certaines des fibres nerveuses du nerf dorsal pénien (Figure 21)



Figure 21. Neurotomie sélective du nerf dorsal pénien^{*99}

En 2000, le coréen You présentait les résultats des neurotomies dorso-péniennes effectuées dans sa clinique privée, et 81,8% des 143 patients avec EP primaire et hypersensibilité pénienne qu'il a traités étaient satisfaits avec une augmentation de l'IELT. Des effets indésirables sont survenus chez 11,8% des patients, avec notamment douleur ou inconfort au niveau du gland (4,9%), œdème pénien (4,2%), réouverture de la plaie (2,1%), éjaculation retardée (0,6%), mais pas de perte de sensibilité^{*356}.

Kim et ses collaborateurs ont obtenu en 2004 un IELT multiplié par 3 et une diminution par 2 du seuil de sensibilité pénienne après pratique de la neurotomie dorso-pénienne sur un échantillon de 25 hommes atteints d'EP primaire^{*103}. La satisfaction des patients était de 68% et le taux d'effets secondaires de 20% avec principalement des engourdissements et des paresthésies.

En 2012, la Société Coréenne pour la Médecine Sexuelle et l'Andrologie a mené une enquête nationale auprès de 527 urologues sur l'efficacité et les complications observés chez 44000 patients traités par neurotomie dorso-pénienne^{*104}. Cette large enquête montre que cette pratique a été l'une des interventions chirurgicales les plus utilisées, mais surtout chez les patients qui ont eu des soucis avec les anesthésiques locaux ou qui ont une hypersensibilité pénienne. Les résultats révèlent que 56% des patients étaient satisfaits après chirurgie par neurotomie dorso-pénienne, et seulement 3,4% étaient insatisfaits. Les principales complications observées ont été une récurrence de l'EP (10,2%), une douleur ou une paresthésie du gland (3,8%), un œdème (1,7%), la formation d'une cicatrice (0,5%), un hématome (0,4%) et une dysfonction érectile (0,4%).

Le chinois Zhang indique, dans son étude de 2009, que la neurotomie dorso-pénienne pratiquée sur 40 patients a permis d'augmenter l'IELT de 1,1 à 3,8 minutes

avec un meilleur contrôle de l'éjaculation. Il ne relate pas de complications excepté les douleurs postopératoires au niveau de la plaie^{*357}.

Enfin, l'étude la plus récente de Liu et ses confrères parue début 2019 confirme les résultats des précédentes puisqu'elle indique là-encore des améliorations très significatives de l'IELT (passant de 39 à 258 secondes) et du score au questionnaire PEDT (presque divisé par 2) chez 44 hommes traités par neurotomie dorso-pénienne pour leur EP primaire. Très peu de complications à 3 mois ont été observées, 4,5% de sensations anormales du gland, 6,8% d'éjaculations retardées, aucun effet permanent d'engourdissement du gland, d'infection de la plaie ou d'hématome^{*99}.

La neurotomie sélective du nerf dorsal pénien est une technique chirurgicale efficace dans le traitement de l'EP primaire car elle permet l'allongement de l'IELT, un meilleur contrôle de l'éjaculation et augmente la satisfaction sexuelle des patients. **Même si les complications postopératoires sont faibles et souvent temporaires, cette intervention peut induire une perte sensorielle et devrait plutôt être réservée à certains patients, insatisfaits par les autres options médicamenteuses ou qui refusent une médication orale.** A noter qu'il n'existe pas encore de procédure standard pour cette intervention (l'emplacement de la résection et le nombre des nerfs dorsaux réséqués varient d'un urologue à l'autre) ; en établir une semble indispensable.

- **Cryoablation percutanée**

Dans une étude de 2013, Prologo et ses confrères ont présenté un rapport sur la cryoablation percutanée du nerf dorsal du pénis, pratiquée chez 24 patients. Les résultats indiquent que l'IELT moyen a augmenté de façon significative (passant de 54 à 140 secondes environ une année après traitement) même si les effets s'estompent sur la durée, et leur score au PEP étaient aussi améliorés. 83% des sujets ont déclaré qu'ils accepteraient à nouveau l'intervention s'ils en avaient la possibilité, et 4 patients sur 24 se sont plaints d'une flaccidité temporaire du pénis après traitement. Les auteurs ont conclu que cette méthode était une intervention sûre, réalisable de façon ambulatoire, et donc un traitement potentiel des EP symptomatiques^{*105}.

- **Neuromodulation par radiofréquence pulsée**

Le principe consiste à envoyer avec une aiguille spéciale une onde électrique contrôlée en plusieurs fois tout près d'un nerf pour le désensibiliser. Basal et ses

confrères ont étudié la neuromodulation percutanée par radiofréquence pulsée des nerfs dorso-bilatéraux du pénis (Figure 22) chez 15 patients atteints d'EP primaire^{*106}.

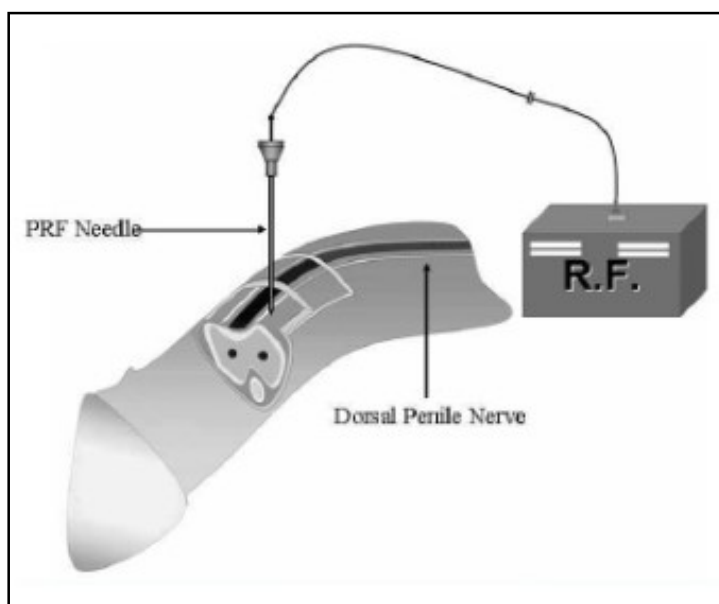


Figure 22. Méthode de neuromodulation du nerf dorsal pénien par radiofréquence pulsée^{*106}

Là-aussi il a été constaté une augmentation significative de l'IELT moyen (passant de 19 à 140 secondes environ 3 semaines après l'intervention) et une meilleure satisfaction sexuelle. Aucun patient n'a signalé de problèmes d'érection, d'hypoesthésie pénienne, ou de douleur après l'intervention.

Cette nouvelle technique semble efficace et moins invasive mais nécessite d'autres études plus approfondies, notamment pour déterminer son efficacité et son innocuité à long terme avant de pouvoir être recommandée dans le traitement de l'EP.

En résumé, l'ablation ou la modulation du nerf dorsal pénien sont des techniques chirurgicales qui sont efficaces pour traiter sur le long terme les patients qui souffrent d'EP, mais elles peuvent provoquer des lésions au niveau du nerf et induire une perte permanente de la fonction sensorielle sexuelle. En 2010 et 2014, les données fiables sur ces techniques demeuraient encore insuffisantes et c'est pour cela que **l'ISSM ne recommandait pas ce type d'interventions**^{*216}. Il est intéressant de noter que malgré sa non-recommandation officielle et le développement de la dapoxétine, la neurotomie du nerf dorsal pénien est de plus en plus fréquemment pratiquée depuis ces dernières années, notamment

dans les pays asiatiques. En effet, de nombreux patients souffrant d'EP se plaignent du manque d'efficacité à long terme des traitements habituels et beaucoup de médecins ne sont pas satisfaits par les recommandations thérapeutiques actuelles. La multiplication de ces pratiques, des nouvelles techniques moins invasives et de nouvelles études d'efficacité et d'innocuité à long terme permettront peut-être d'inclure officiellement l'ablation ou la modulation du nerf dorsal pénien comme option thérapeutique de l'EP.

8.3.1.2. Augmentation du gland du pénis avec injection de gel d'acide hyaluronique

Initialement, l'augmentation du gland du pénis avec injection sous-cutanée de gel d'acide hyaluronique a été développée uniquement pour augmenter la taille du gland, mais quelques patients ont fait état d'une amélioration de leur EP^{*103}.

Les injections se font dans le derme (Figure 23), ce qui augmente la distance entre les terminaisons nerveuses et la peau, créant ainsi une barrière physique entre les récepteurs sensoriels du nerf dorsal et l'environnement extérieur.

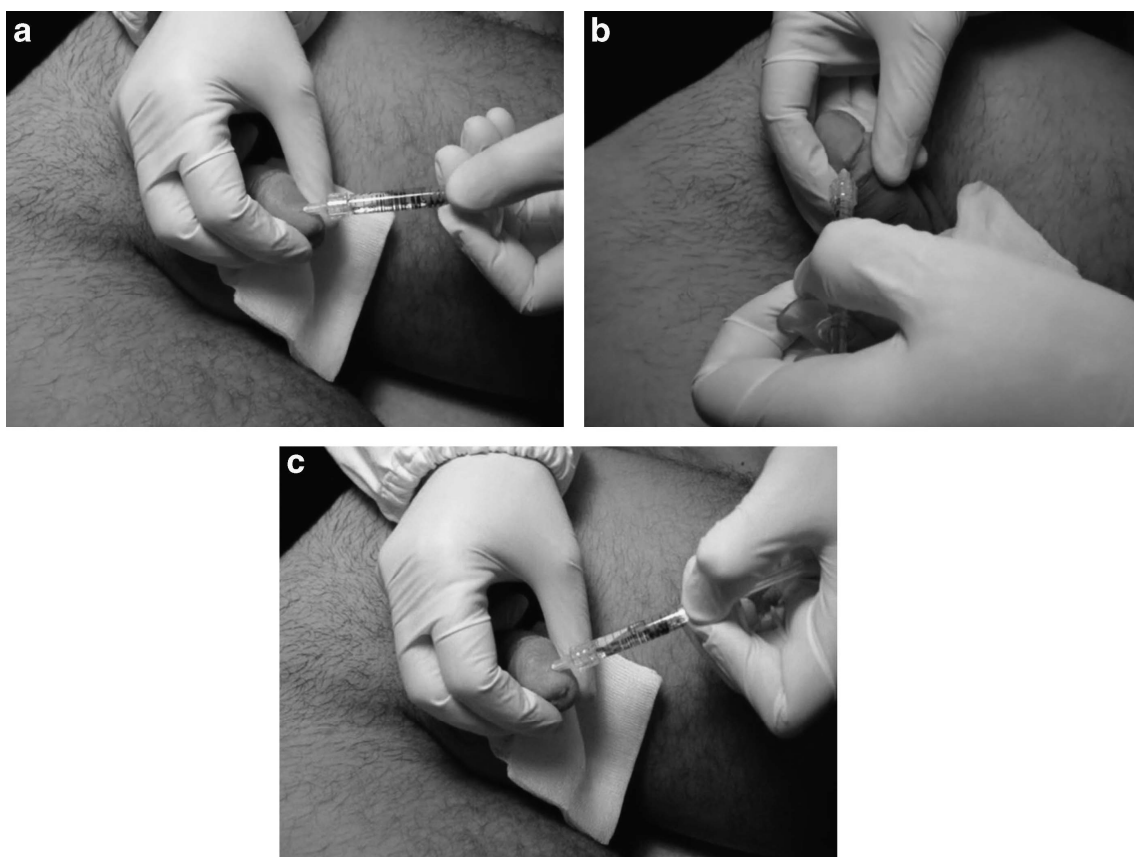


Figure 23. Technique d'augmentation du gland du pénis par injections d'acide hyaluronique^{*358}

La technique a finalement comme double fonction de diminuer la sensibilité tout en augmentant le volume et la circonférence de la tête du pénis (Figure 24), ce qui

permet un allongement du délai éjaculatoire et une augmentation de la satisfaction sexuelle du patient et du partenaire^{*103,358}. La sensibilité pénienne est réduite mais pas abolie. Contrairement à la technique de neurotomie dorso-pénienne, l'augmentation du gland du pénis avec injection d'acide hyaluronique n'induit pas de pertes sensorielles permanentes car le nerf dorsal pénien n'est pas lésé. De plus, le gel d'acide hyaluronique implanté peut éventuellement finir par se dégrader ou bien être dissous en cas de besoin par une injection d'hyaluronidase même 10 ans après l'opération.

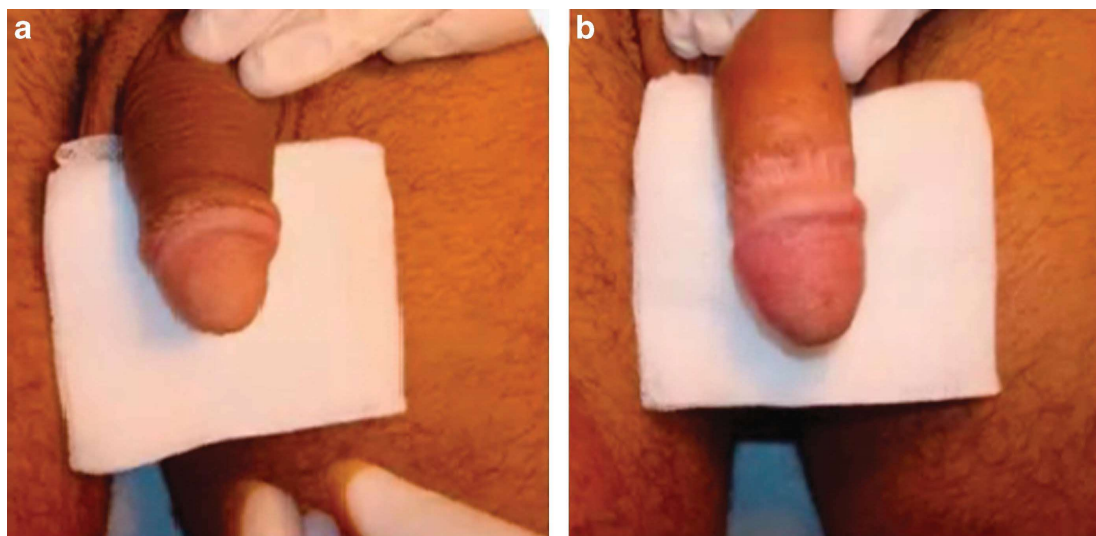


Figure 24. Situation clinique avant (a) et après (b) injection de l'acide hyaluronique dans le gland^{*358}

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité de cette technique avec une augmentation de l'IELT souvent multiplié par 2 ou 3 fois, un accroissement de la satisfaction sexuelle de la part des deux partenaires et un taux moyen de 70% de patients satisfaits après traitement^{*103,358-360}. A noter que même si l'effet reste significativement positif, il semble diminuer au cours du temps (de -30% après 3 mois^{*359} à -15% après 5 ans^{*360}). Une enquête auprès d'urologues coréens qui ont traités 4344 patients par cette méthode révèle que les principales complications postopératoires sont une récurrence de l'EP (4,7%), une douleur ou paresthésie du gland (0,5%), un hématome (0,4%) ou la formation d'une cicatrice (0,4%), mais pas de perte sensorielle permanente ou de dysfonction érectile. Ces complications étaient peu fréquentes et souvent temporaires^{*361}.

L'étude la plus récente a démontré l'efficacité de cette technique par rapport à des injections de solution saline (groupe témoin) avec un IELT augmenté de 2,6 fois

contre 1,1 fois dans le groupe témoin. Les effets indésirables signalés étaient minimes et temporaires^{*362}.

La pratique chirurgicale d'augmentation du gland du pénis avec injection d'acide hyaluronique semble donc une solution potentiellement très intéressante pour traiter l'EP car cette technique est efficace sur la durée, plus sûre, moins invasive et moins nocive. Dans ses recommandations de 2010 et 2014, l'ISSM a considéré comme pour la neurotomie du nerf dorsal pénien que **cette pratique présentait un risque de perte sensorielle permanente et ne la recommande donc pas**^{*216}. Cependant, sa pratique de plus en plus populaire en Asie et de nouveaux essais cliniques à grande échelle et en double-aveugle pourraient probablement lui permettre d'être considérée comme une véritable option thérapeutique pour l'EP.

8.3.1.3. Injections intra-caverneuses de vasodilatateurs

Il existe très peu de données probantes sur l'efficacité des injections intra-caverneuses de produits vasoactifs pour le traitement de l'EP. En 1990, Fein a effectué une étude chez 8 patients dans laquelle leur a été injecté un mélange de phentolamine à action vasodilatatrice et de papavérine antispasmodique. Tous les patients se sont dits satisfaits des résultats de ce traitement qui de plus ne révélait pas d'effets secondaires. Cependant, le retard d'éjaculation obtenu n'a pas été mesuré objectivement^{*363}.

L'injection intra-caverneuse de médicaments vasoactifs n'est pas recommandée par l'ISSM dans le traitement de l'EP^{*216}.

8.3.1.4. Injections de toxine botulique (Botox)

La toxine botulique est une neurotoxine produite par la bactérie *Clostridium botulinum*. Elle inhibe sélectivement la libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses, bloquant ainsi la transmission neuronale lorsqu'elle est injectée dans le muscle^{*364}. En 2014, Serefoglu a suggéré que le Botox pouvait inhiber les contractions musculaires pendant la phase d'éjection de l'éjaculation par injection transcutanée dans les muscles bulbospongieux chez des rats mâles^{*365}. L'expérience s'est traduite par une augmentation significative des temps de latence éjaculatoire mais avec un effet maximum après 11 jours et une forte diminution après 14 jours.

Une autre étude très récente d'Ongün a révélé l'effet retardateur des injections de Botox sur la phase d'expulsion de l'éjaculation chez le rat^{*366}.

Il existe à l'heure actuelle des brevets pour l'utilisation du Botox injecté au niveau du pénis, du frénulum, du gland et du prépuce dans le traitement de l'EP^{*367}. Cela peut sembler surprenant et inquiétant du fait de l'absence d'essais chez l'homme et du peu de preuves scientifiques lorsque le Botox est injecté dans les muscles bulbospongieux. En effet, il n'existe qu'une seule étude menée en Chine en 2018 sur un échantillon de 34 hommes atteints d'EP primaire^{*368}. Celle-ci a démontré que 4 semaines après traitement par injection de 100 unités de Botox dans le muscle bulbospongieux, il y avait une amélioration significative de la latence de l'éjaculation et de son contrôle, de la satisfaction sexuelle des patients et de leurs partenaires. L'efficacité était proche de 50% avec environ 12% d'effets secondaires (notamment une diminution de l'érectilité).

Les injections de toxine botulique pourraient être une future option thérapeutique dans le traitement de l'EP, cependant d'autres études sont nécessaires, sur de plus larges échantillons et sur les autres sites d'injections que les muscles bulbospongieux.

8.3.1.5. Circoncision

La circoncision, par suppression radicale de beaucoup des récepteurs sensoriels situés au niveau du prépuce entraîne une désensibilisation du pénis et serait donc un moyen efficace pour traiter l'EP.

Plusieurs études vont dans ce sens, c'est le cas de celle de Senkul en 2004 qui indique que cette pratique a permis un allongement de l'IELT sans affecter la fonction sexuelle^{*369}. En 2006, Zhang montrait que sur 52 patients avec EP et prépuce excessif traités par circoncision, 54,9% étaient considérés comme guéris de leur EP et 76,5% améliorés après 12 mois^{*109}. Les résultats de Namavar en 2011révélaient que l'ablation des restes de prépuce chez 47 adultes circoncis de manière incomplète augmentait le temps d'éjaculation, la satisfaction sexuelle et le contrôle de l'éjaculation chez l'homme, ainsi que la satisfaction sexuelle et la fréquence des orgasmes chez le partenaire^{*112}. L'étude de Gao en 2015 réalisée sur près de 1000 hommes souffrant ou non d'EP et ayant été circoncis, indique un IELT, une satisfaction sexuelle et un contrôle de l'éjaculation significativement plus élevés lors du suivi à 1 an après intervention par rapport à un groupe de témoins non circoncis^{*113}. En 2016, Gallo a traité par circoncision 27 patients avec EP primaire et

prépuce excessif dont 20 avaient aussi un frein court. Six mois après l'intervention, leur IELT moyen avait spectaculairement augmenté de 535% et leur score au PEDT s'était amélioré de 61%^{*110}.

Cependant, des revues systématiques publiées auparavant ont révélé que le taux d'EP ou d'autres dysfonctionnements sexuels n'étaient pas significativement différents entre les hommes circoncis et non circoncis dans la population générale^{*370-371}. Enfin, une autre revue systématique traitant des différences histologiques et anatomiques causées par la circoncision concluait que le prépuce n'a pas de fonction sexuelle, et donc que la circoncision n'a probablement aucun effet sur le fonctionnement sexuel^{*372}.

En résumé, bien que la circoncision soit couramment pratiquée, les nombreuses données contradictoires posent question quant à son rôle dans le traitement de l'EP. Même si elle semble intéressante dans le cas d'hommes présentant un prépuce excessif ou une hypersensibilité pénienne, le manque de preuves de son innocuité et de son efficacité rend sa recommandation générale encore impossible.

8.3.1.6. Frénectomie pénienne

Gallo démontrait en 2010 que la présence d'un frein court était une caractéristique anatomique fréquente chez les patients avec EP, et qu'un traitement par frénectomie a permis d'augmenter leur IELT de façon très significative ainsi que leur score au PEDT^{*108}.

8.3.1.7. Varicocélectomie

La varicocèle est une affection urologique qui peut être à l'origine d'une EP acquise (Cf. 5.3.3.2). Le principal traitement de la varicocèle est la varicocélectomie, technique chirurgicale qui consiste à bloquer le reflux de sang vers le testicule. Le mécanisme par lequel la varicocélectomie améliore l'EP n'a pas encore été élucidé mais elle entraînerait une amélioration de la fonction érectile et de la production de testostérone. Deux études existent sur l'efficacité de la varicocélectomie sur l'EP. Celle d'Asadpour a montré une augmentation de l'IELT sur la totalité des 124 patients traités et un retour à un IELT normal dans 37% des cas^{*373}. Celle de Ahmed indique une amélioration de l'EP chez 41% des 73 patients traités ainsi qu'une meilleure fonction hormonale testiculaire^{*374}.

8.3.2. Anneau pénien

Il n'existe qu'une seule étude qui ait tenté d'observer l'effet d'un anneau pénien sur l'éjaculation, c'est celle de Hosseini en 2007 et elle n'a révélé **aucune efficacité de l'anneau pénien sur les symptômes de l'EP**^{*375}.

8.3.3. Préservatif

L'utilisation du préservatif en général et de préservatifs épais permettrait de retarder l'éjaculation en diminuant la sensibilité au niveau du gland. Certains fabricants ont eu l'idée de créer des préservatifs à effet retardant ou « long love » en ajoutant un gel anesthésique local à l'intérieur du préservatif (souvent à base de benzocaïne à 4,5%) comme par exemple les produits Durex Performa[®] ou Manix Endurance[®]. **C'est une alternative intéressante, sûre, peu coûteuse et facile d'utilisation qui a en plus l'avantage de pouvoir prévenir des maladies sexuellement transmissibles.** Cependant, il n'existe aucune étude clinique à notre connaissance qui ait été menée pour évaluer leur efficacité réelle dans le traitement de l'EP.

8.4. PHYTOTHERAPIE ET COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

Différentes plantes peuvent être employées seules ou en association de d'autres plantes et vitamines pour améliorer les symptômes de l'EP. Leur action pourra par exemple se faire au niveau des hormones sexuelles et la potentielle origine endocrinienne de l'EP, ou bien par la richesse naturelle de certaines plantes en précurseurs de la sérotonine et une action sur l'origine neurobiologique, ou bien sur les conséquences anxiogènes de l'EP.

8.4.1. Griffonia (*Griffonia simplicifolia*)

La graine du griffonia est particulièrement riche en 5-hydroxy-tryptophane, un précurseur direct de la sérotonine qui s'est révélé potentiellement efficace dans le traitement d'une grande variété d'affections comme la dépression, la fibromyalgie, les migraines, l'insomnie ou l'obésité^{*376}. Malheureusement, les études sur le sujet sont souvent anciennes et utilisant des méthodes statistiques peu fiables, ce qui les rend difficiles à interpréter.

Les effets indésirables du 5-hydroxy-tryptophane les plus fréquemment observés sont la somnolence, les problèmes digestifs (nausées), une vision floue ou des

troubles du rythme cardiaque. Un surdosage de 5-hydroxy-tryptophane peut entraîner un syndrome sérotoninergique qui peut se traduire par de la confusion, de l'agitation, des sueurs, des contractions musculaires, de la tachycardie et éventuellement, des convulsions ou un coma. Le 5-hydroxy-tryptophane est donc contre-indiqué chez les patients déjà sous traitement antidépresseur en général (y compris le millepertuis), mais aussi chez les personnes trisomiques, celles qui souffrent d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale, de problèmes cardiaques, de sclérodémie, d'une tumeur carcinoïde de l'intestin grêle ou de la maladie de Parkinson.

On trouvera dans le commerce des gélules ou comprimés d'extraits de griffonia dont la dose journalière recommandée varie entre 50 et 200 mg de 5-hydroxy-tryptophane (par exemple Arkogélules[®] Griffonia, Phytostandard[®] Griffonia...).

A noter que l'usage du 5-hydroxy-tryptophane pur est déconseillé par les autorités sanitaires, en Europe comme en Amérique du Nord, qui recommandent plutôt la consommation d'aliments riches en tryptophane (Cf. 8.6.1)^{*377}.

8.4.2. Sarriette des montagnes (*Satureja montana*)

Zavatti suggérait en 2011 que la sarriette des montagnes pouvait être considérée comme un remède naturel pour le traitement de l'EP. Il indiquait dans son étude que l'administration aiguë chez des rats mâles d'extrait hydro-alcoolique de *Satureja montana* était capable d'augmenter de manière significative la latence de l'éjaculation et avait un impact positif sur la fonction sexuelle mâle par augmentation du taux sérique de testostérone^{*378}. Toutefois, même si les plantes appartenant au genre *Satureja* sont traditionnellement connues comme aphrodisiaques, aucune étude n'a été effectuée pour confirmer ce fait.

Une étude clinique italienne publiée en 2016 a démontré que la prise orale durant 3 mois d'un complément alimentaire commercialisé sous le nom d'Eiacumev[®] et composé notamment d'extraits de Sarriette des montagnes (*Satureja montana*), de Tribule terrestre (*Tribulus terrestris*), d'Amla (*Phyllanthus emblica*) et de L-tryptophane était capable d'améliorer le contrôle éjaculatoire des patients, avec un IELT plus élevé et une meilleure qualité de vie. De plus, le faible taux d'effets secondaires et l'efficacité du traitement observés sur la durée de l'essai ont révélé une bonne observance du traitement^{*379}. Les auteurs de cette étude pensent que leurs résultats sont probablement dus à l'efficacité combinée de l'extrait de sarriette et du tryptophane mais il est difficile de dire quelle est la part d'efficacité de chacun

des composants, la tribule terrestre étant aussi traditionnellement utilisée pour améliorer les performances physiques et sexuelles, la libido et la fertilité^{*380}.

8.4.3. Rhodiola (*Rhodiola rosea*)

Chen et ses confrères ont précédemment démontré que l'extrait de Rhodiola est capable d'améliorer le taux de sérotonine dans l'hippocampe dans un modèle animal^{*381}. De plus, Hung et ses confrères ont conclu que la Rhodiola pourrait avoir des effets bénéfiques sur les performances physiques et mentales et sur certaines pathologies mentales^{*382}. Même si aucune étude spécifique n'a encore été réalisée sur des patients atteints d'EP, l'utilisation répandue de la rhodiola sur le stress et l'anxiété pourrait suggérer une efficacité sur l'EP.

Une étude italienne de phase I-II de 2016 a été conduite sur un complément alimentaire composé d'extrait de 200mg de *Rhodiola rosea*, de zinc, d'acide folique (vit B9) et de biotine (vit B8)^{*383}. Ce complément nommé EndEP[®] a été administré pendant 90 jours à des hommes atteints d'EP primaire et a démontré une amélioration significative de leur IELT moyen. Environ 60% des patients (55 sur 91) ont signalé une amélioration de leur contrôle éjaculatoire et de leur qualité de vie sexuelle au bout des 3 mois avec seulement 4,4% d'effets indésirables signalés (légers maux de tête ou nausées qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement).

Là-encore il est très difficile de dire quel est la part de la rhodiola dans l'efficacité du produit puisque le reste de la formule et notamment l'acide folique contribue probablement à traiter l'EP.

On pourra également conseiller des gélules ou capsules de rhodiola seule, généralement à la dose de 300 à 600 mg par jour.

8.4.4. Houblon (*Humulus lupulus*)

Traditionnellement, les cônes de houblon sont proposés pour lutter contre la nervosité et l'agitation, favoriser le sommeil, stimuler l'appétit. Chez les femmes, son usage permet de soulager les règles douloureuses ou bien de lutter contre les effets de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur^{*384}.

Le houblon contient des composés oxygénés à l'origine d'effets sédatifs et hypnotiques et aussi des phyto-œstrogènes puissants (comme par exemple la 8-prénylnaringénine) qui ont des propriétés anaphrodisiaques chez les hommes (propriétés connues et employées depuis très longtemps par les moines trappistes

par exemple). Ces vertus vont ainsi être utilisées par certains pour soigner des troubles sexuels d'origine nerveuse, comme l'énurésie et l'EP.

Les propriétés calmantes, hypnotiques et estrogéniques du houblon ont été bien démontrées chez les animaux, en revanche, l'usage du houblon chez l'homme ne repose que sur la tradition et quelques petites études cliniques peu significatives.

Lorsqu'il est utilisé en tisane, le houblon est dosé à raison de 10 à 30 g de cônes séchés par litre d'eau bouillante. Il est recommandé d'en prendre une tasse deux à trois fois par jour avant les repas contre les troubles de l'éjaculation ou l'anxiété. On pourra aussi trouver le houblon sous forme de gélules de poudre de cône (Arkogélules® Houblon) ou d'extrait concentré (Naturactive® Houblon) à la posologie de 2 à 4 gélules par jour selon le dosage des produits.

Par mesure de précaution, l'utilisation du houblon est contre-indiquée chez les personnes atteintes d'un cancer hormono-dépendant, les effets indésirables sont rares et liés à une prise de longue durée (jaunisse, troubles de l'érection, vertiges, fatigue intellectuelle). Du fait de son action sédative, il est déconseillé de prendre du houblon avec d'autres médicaments à propriétés sédatives ou bien avec des boissons alcoolisées.

8.4.5. Autres compléments alimentaires et produits à base de phytothérapie

Voici une liste non exhaustive de produits a priori facilement disponibles en parapharmacie ou en ligne. Malheureusement, aucun de ces produits n'a fait l'objet d'une quelconque étude pour prouver son efficacité mais c'est à ce genre de produits qui peuvent être achetés en toute discrétion que beaucoup d'hommes à la recherche d'un traitement risquent d'être confrontés en ne demandant pas l'aide d'un professionnel de santé. La très grande majorité de ces produits semble plutôt inefficace ou au mieux bénéficié de l'effet placebo.

- MaxiControl® 60 gélules :



Ce complément alimentaire se compose d'extrait d'Asparagus racemosus, d'extrait de Rhodiola, d'extrait de Tribule terrestre, d'extrait de Ginseng, et de vitamines B1, B6 et B9. La posologie recommandée est de 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau, à prendre de préférence le matin. Il est déconseillé aux personnes sous traitement anti-hypertenseur ou antidiabétique.

- Maxicontrol® Gel retardant :



Ce gel se compose d'huile de ricin, d'extrait de millepertuis sensé réduire la sensibilité, d'extrait d'avoine apaisant, d'huile de menthe poivrée à effet rafraichissant et d'extrait de cône de houblon.

A appliquer environ 5 minutes avant le rapport sexuel sur l'ensemble du pénis en insistant sur le gland.

- Maxicontrol® Lingettes retardantes :



Chaque lingette est imprégnée d'un mélange à base de fleur de millepertuis, d'extrait d'avoine et de menthol, à appliquer environ 5 minutes avant le rapport sexuel sur l'ensemble du pénis en insistant sur le gland.

- Wild Stud® : Gel retardant



Ce gel retardant en spray est également composé de fleur de millepertuis, d'extrait d'avoine et de menthol. Entre 3 et 6 pulvérisations sont à appliquer directement sur le gland, 15 à 20 minutes avant le rapport sexuel.

8.5. MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

8.5.1. Homéopathie

Même s'il n'existe pas d'études prouvant l'efficacité de l'homéopathie sur l'EP, la facilité d'utilisation, l'absence de contre-indications et d'effets secondaires font que l'homéopathie peut être utilisée sans risque pour tenter d'améliorer les symptômes d'EP. Plusieurs souches homéopathiques peuvent ainsi être employées^{*385}.

8.5.1.1. *Argentum nitricum*

En cas d'éjaculations involontaires, lorsque le patient a déjà terminé son coït avant de l'avoir commencé, ce remède pourrait agir plus particulièrement sur l'anxiété d'anticipation.

Conseils d'utilisation : prendre 3 granules d'*Argentum nitricum* 9CH chaque soir avant le coucher, il est également possible d'en prendre une heure avant un rapport sexuel.

8.5.1.2. *Onosmodium*

Il est indiqué dans les cas de perte de désir, de faible érection et d'obnubilation sexuelle cérébrale.

Prendre alors 5 granules une fois par jour d'*Onosmodium* 9 ou 15CH.

8.5.1.3. Selenium

Largement utilisé, entre autres pour les problèmes d'ordre génital et sexuel, il peut être prescrit à tout profil d'éjaculateurs précoces. Néanmoins, il cible plus particulièrement des hommes plus âgés qui rencontrent des difficultés à maintenir leur érection et qui souffrent d'EP dès le début de l'excitation.

Conseils d'utilisation : prendre 3 granules de *Selenium* 9CH 2 à 3 fois par jour, il est également possible d'en prendre une heure avant un rapport sexuel.

8.5.1.4. Conium maculatum

Il est conseillé aux hommes souffrants d'EP sans érection provoquée à la vue d'une femme ou par la moindre idée sexuelle, ou bien après une longue période d'abstinence sexuelle ou de perte de libido.

Conseils d'utilisation : prendre une dose par semaine de *Conium maculatum* 9CH en traitement de fond.

8.5.1.5. Nux vomica

Il est indiqué pour les sujets dits « bons vivants », très occupés, manifestant une forte libido, une trop grande excitation physique.

Pour atténuer cette hyperexcitabilité et cette hypersensibilité sexuelle, prendre 3 granules 3 fois par jour de *Nux vomica* 9CH.

8.5.2. Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de l'EP a été évaluée dans plusieurs essais randomisés^{*386-388} *113(85-87). Une revue systématique révèle que seulement 3 essais ont montré que l'acupuncture était plus efficace qu'un placebo dans le traitement de l'EP ou de la dysfonction érectile^{*386}. L'étude clinique de Sunay incluant 90 patients avec EP a comparé l'efficacité de l'acupuncture (à 2 séances par semaine) par rapport à la paroxétine (à 20 mg/jour) et à un placebo (acupuncture simulée). L'acupuncture s'est révélée plus efficace que le placebo (délai d'éjaculation multiplié par 2) mais pas aussi efficace que la paroxétine^{*387}. Une autre étude a prouvé que l'électro-acupuncture associée à la paroxétine était plus sûre et plus efficace que la paroxétine ou l'électro-acupuncture seules avec des IELT mesurés après traitement multipliés par 5, 4 et 3 respectivement et des taux d'efficacité de 96, 73 et 48%^{*389}.

En résumé, les données disponibles indiquent que l'acupuncture standard ou l'électro-acupuncture seules ne pourraient être que légèrement plus efficace que le placebo pour traiter l'EP. Cette méthode pourrait s'avérer malgré tout intéressante en association à des traitements pharmacologiques. Les futures études sur le sujet nécessitent une standardisation et plus de précisions au niveau des différentes étapes, de l'emplacement des aiguilles et du nombre de séances d'acupuncture effectuées.

8.5.3. Médecines traditionnelles chinoises et ayurvédiques

Une revue systématique de 2016 s'est intéressé à l'efficacité et la sécurité d'emploi de certaines médecines complémentaires et alternatives comme les médecines traditionnelles chinoises ou ayurvédiques dans le traitement de l'EP^{*390}.

Concernant la médecine chinoise, une étude utilisant la médecine ouïghoure (comprimés renfermant 11 plantes médicinales) a montré une efficacité par rapport à un groupe témoin^{*391}. Une méta-analyse de trois études utilisant des remèdes différents (Yimusake, Qilin, mycelium de *Cordyceps sinensis*) indiquait la supériorité d'un traitement par ISRS sur la médecine chinoise^{*392-394}. Deux de ces trois études montraient cependant que la médecine chinoise associée aux ISRS était plus efficace que les ISRS seuls ou la médecine chinoise seule. Pas ou peu d'EI (modérés) ont été signalés au cours de ces traitements.

Concernant la médecine ayurvédique (ayurvéda), médecine traditionnelle à base de plantes originaire de l'Inde, une étude mentionne une légère amélioration de l'IELT lors de son association à un coaching psychologique pendant 2 mois par rapport à un placebo et du coaching psychologique. Aucun effet indésirable n'a été signalé^{*395}.

En résumé, même si l'interprétation de ces résultats est difficile à cause du peu d'études et des différences dans les remèdes et les durées de traitement employés, **il semble que l'efficacité des médecines traditionnelles chinoises ou ayurvédiques seules soit très faible dans le traitement de l'EP.**

8.6. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

8.6.1. Alimentation riche en tryptophane

Le tryptophane, un des 9 acides aminés essentiels à l'Homme, est le précurseur de nombreux métabolites tels la sérotonine, la tryptamine, la mélatonine, la niacine et l'acide nicotinique. Il est également un précurseur d'acétyl-CoA. Plusieurs études

démontrent qu'une augmentation de l'apport en tryptophane augmente la synthèse de sérotonine dans le cerveau^{*396-397} et provoque des effets bénéfiques sur le sommeil, le comportement et l'humeur, à des doses comprises entre 1000 et 3000 mg/jour^{*398-402}. Aucune de ces études ne rapporte d'effet secondaire indésirable.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) estime que les besoins en tryptophane s'élèvent à 4 mg/kg/jour, soit environ 200 mg/jour. L'apport moyen quotidien dans les populations occidentales est de 900 mg/jour chez l'adulte d'après l'étude NHANES III (FNB/IOM, 2002). Même si la consommation est très variable, il n'y a aucun risque d'insuffisance d'apport en tryptophane dans la population française^{*403}.

Malgré cela il ne paraît pas préjudiciable pour les patients souffrant d'EP de consommer des aliments ayant une teneur élevée en tryptophane dont en voici une liste non-exhaustive : viandes (porc, bœuf, mouton, poulet...), poissons (saumon, cabillaud...), œufs, produits laitiers, protéines de soja, riz complet, légumineuses, tomates, aubergines, avocats, bananes, prunes, ananas, fruits secs (amandes, noix, noix de cajou), levure de bière.

A défaut, des compléments alimentaires à base de tryptophane peuvent être conseillés comme par exemple Granions L-Tryptophane® à 220 mg ou Tryptocalm® à 500 mg afin de supplémenter les patients.

8.6.2. Activité physique

Il est bien connu que le manque d'activité physique est potentiellement à la base de divers problèmes de santé tandis que la pratique d'une activité physique régulière contribue à la prévention et au traitement d'un certain nombre de troubles (cardio-vasculaires, diabète...)^{*404}. Des études ont montré que l'exercice physique augmentait l'effet de la sérotonine dans le cerveau humain^{*405}.

Les résultats des études portant sur l'effet de l'exercice physique sur l'éjaculation sont controversés, Aloosh et ses confrères ont affirmé que l'exercice à long terme causait l'éjaculation prématurée en réduisant le niveau de magnésium extracellulaire^{*406}. A l'inverse, Kilinc et ses collaborateurs ont récemment rapporté que l'activité physique pourrait être un traitement alternatif pour les patients atteints d'EP primaire^{*163}. Dans leur étude chez 105 patients avec une EP, 35 d'entre eux ont pratiqué des activités physiques régulières modérées (plus de 30 minutes au moins 5 fois par semaine), 35 autres ont été traités par de la dapoxétine (30mg à la demande), et les 35 derniers ont servi de témoins. Leurs résultats ont montré une

amélioration significative de l'IELT et du score au PEDT dans les 2 premiers groupes par rapport au groupe témoin.

Enfin, les résultats de l'étude de Yildiz en 2018 ont montré que l'EP était moins fréquente chez les hommes qui pratiquaient un exercice physique régulier par rapport à ceux qui ont un mode de vie sédentaire^{*407}.

Il semble donc qu'en plus d'avoir un effet bénéfique évident dans beaucoup d'affections, la pratique d'activités physiques régulières, même modérées, permet aux hommes atteints d'EP d'avoir une vie sexuelle de meilleure qualité et d'améliorer leurs symptômes. D'autres études prospectives sont nécessaires pour comprendre la relation potentielle entre les deux.

9. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DE L'EJACULATION PREMATUREE

De façon générale, après avoir établi un diagnostic, le médecin doit informer le patient sur la pathologie et éduquer son patient. L'éducation (ou coaching) du patient doit^{*408}:

- Etre centrée sur le patient : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée, respect des préférences ;
- Faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- Prendre en compte la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- Etre un processus permanent faisant partie d'une prise en charge à long terme ;
- Faire partie d'une prise en charge multidisciplinaire (psychologue, sexologue, urologue, andrologue) ;
- S'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif) ;
- Se construire avec le patient et impliquer autant que possible les proches du patient (partenaire).

Des études ont en effet montré un bénéfice de l'éducation du patient dans la prise en charge de l'EP, permettant notamment d'améliorer la confiance en soi, de réduire

l'anxiété de performance et de modifier des comportements sexuels inadaptés (facteurs qui ne peuvent pas être modifiés par les pharmacothérapies seules)^{*336,409}.

Cette étape d'éducation est très importante car elle aide aussi le médecin à déterminer, en accord avec son patient, la meilleure prise en charge thérapeutique. Le partage dans la décision du choix thérapeutique permet généralement une forte adhésion du patient dans son traitement et une bonne observance.

Une fois le diagnostic d'EP établi ainsi que son sous-type, le médecin peut se référer aux différentes stratégies de prises en charge proposées par l'ISSM en fonction des catégories d'EP^{*216} (Figure 25) :

- **EP permanente :**

Devant sa probable étiologie organique, il est recommandé d'introduire une pharmacothérapie associée à une éducation psychologique de base. Par ailleurs, si l'EP a eu des conséquences psychologiques et relationnelles, il peut être utile de combiner le traitement pharmacologique avec une thérapie comportementale ou une thérapie de couple, auprès d'un psychologue, d'un psychiatre ou d'un sexologue.

- **EP acquise :**

Si le médecin a diagnostiqué une cause primaire à l'EP (dysfonction érectile ou autre dysfonction sexuelle), il faudra la prendre en charge.

Si aucune étiologie n'est retrouvée, il est recommandé d'initier une thérapie combinée pharmacologique et psycho-comportementale. La pharmacothérapie permettra une amélioration rapide des symptômes mais parallèlement, l'éducation du patient et la thérapie cognitivo-comportementale aident significativement dans la prise en charge de l'EP acquise. Une fois la confiance en soi et le contrôle éjaculatoire améliorés, il sera alors possible de réduire voire stopper la pharmacothérapie.

- **EP subjective ou pseudo-EP :**

Cette forme d'EP est caractérisée par une fausse impression de présenter les symptômes de l'EP mais qui préoccupe les patients. Sa prise en charge reposera sur de l'éducation et une thérapie psycho-comportementale.

La pharmacothérapie ne sera pas indiquée puisque la latence éjaculatoire est normale voire même supérieure à la normale.

- **EP variable :**

Elle apparaît de manière occasionnelle, suivant les circonstances. Il ne s'agit pas d'une dysfonction sexuelle mais correspond aux variations normales des performances sexuelles. Sa prise en charge reposera sur la réassurance et l'éducation du patient.

La latence éjaculatoire étant normale, la pharmacothérapie et la psychothérapie ne seront pas indiquées.

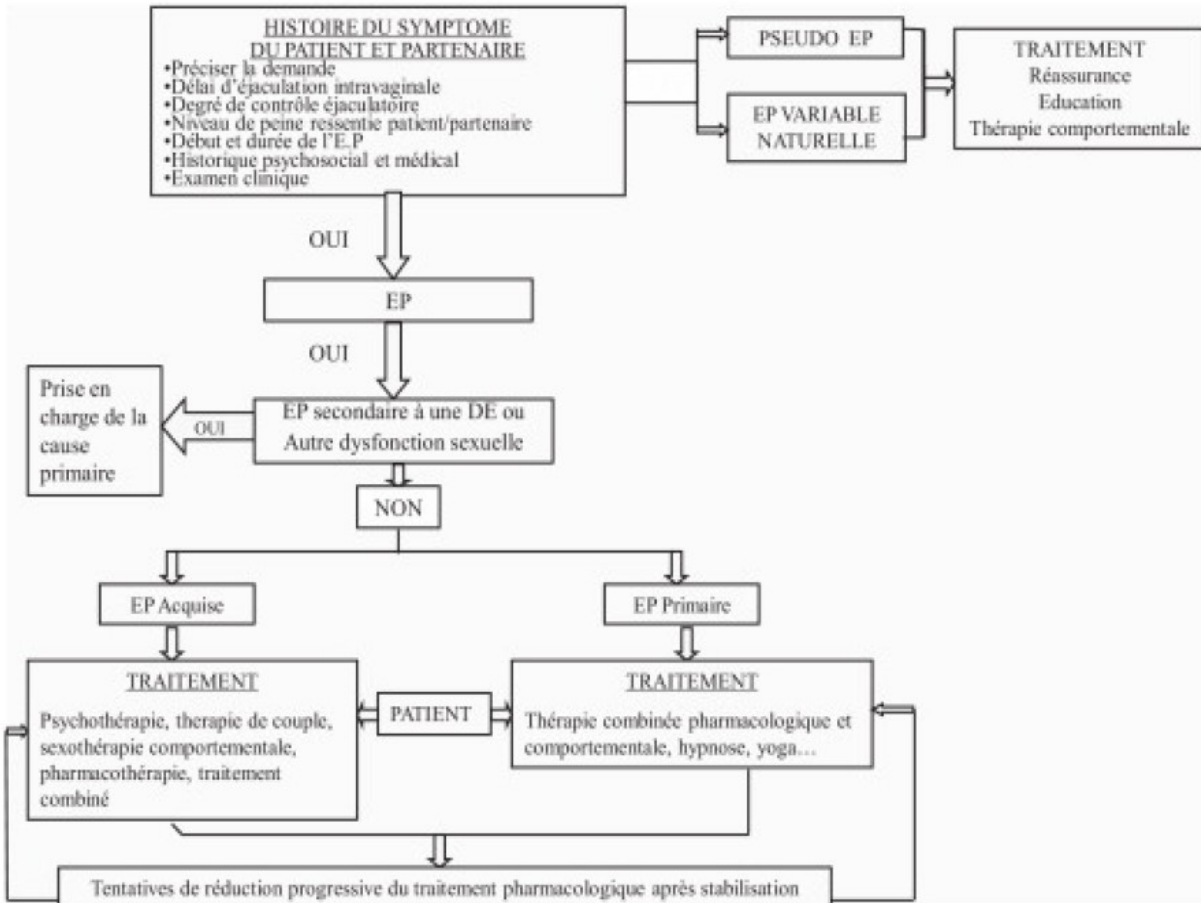


Figure 25. Algorithme de prise en charge de l'EP^{*216}

Si l'ISSM émet des recommandations sur le mode de prise en charge à mettre en place en fonction du type d'EP, elle ne fait en revanche pas de recommandations sur le choix de la pharmacothérapie à utiliser. Dans ce cas, les effets indésirables, les contre-indications, les voies d'administrations ou les conditions d'utilisation des différents traitements pharmacologiques seront les éléments qui aideront le praticien et son patient à choisir le traitement approprié.

Enfin, dans le cas de formes sévères d'EP, pour lesquelles les thérapies conventionnelles pourraient être insuffisantes ou inefficaces, ou bien pour des patients qui seraient réfractaires à prendre une pharmacothérapie de longue durée, les options chirurgicales doivent être considérées. Même si elles ne sont pas encore approuvées, l'efficacité à long terme de certaines méthodes chirurgicales peut être un élément supplémentaire sur leur utilisation thérapeutique dans l'EP.

10. ROLE ET PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EP

L'EP est un trouble de la sexualité qui concerne une part importante d'hommes et de couples, plus encore que les troubles de l'érection. Mais tout comme ces derniers, l'EP demeure encore un sujet tabou, même au sein du couple. Il paraît donc plutôt évident que le pharmacien d'officine n'est pas la personne à laquelle les patients vont s'adresser en premier pour demander des informations, des conseils ou bien discuter de leur trouble. C'est ce que confirme un sondage Opinion Way effectué en 2012 dans lequel on constate que malgré la fréquence du trouble, peu de personnes vont tout simplement rechercher des informations, et si c'est le cas, internet est leur première source d'informations, loin devant les médecins^{*410}. (Cf. Figure 26)

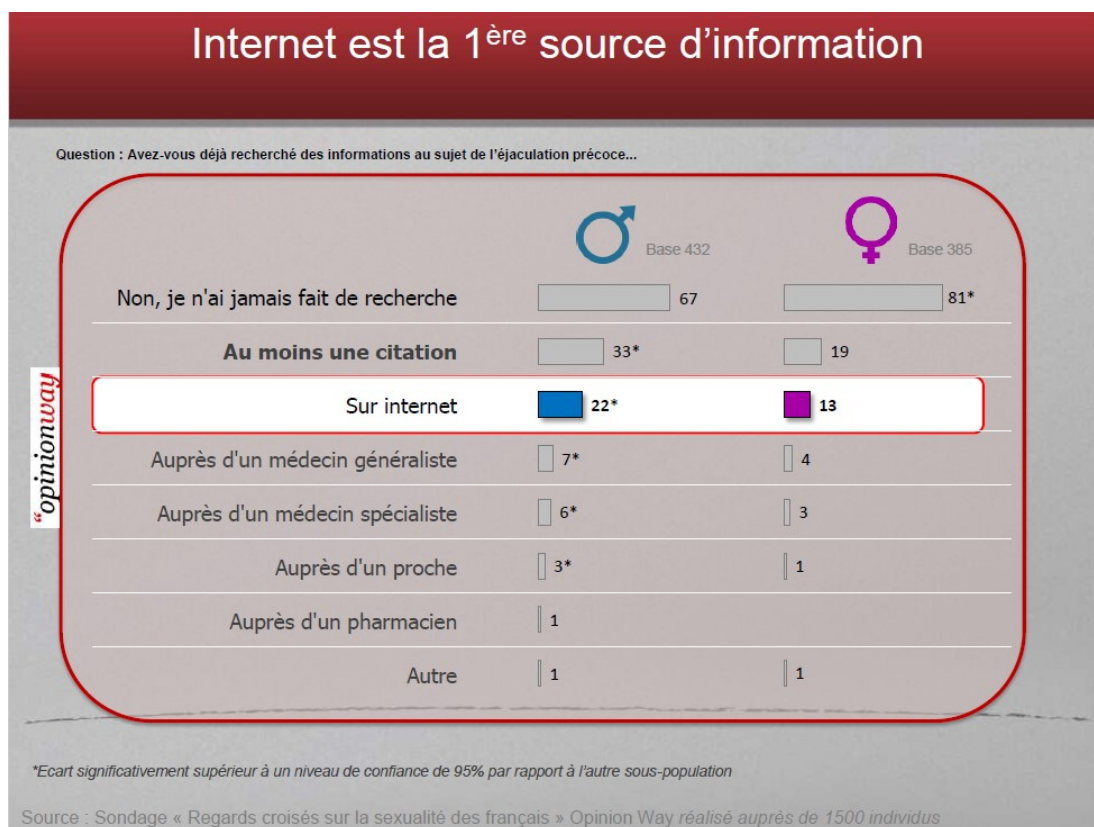


Figure 26. Choix des sources d'informations sur l'EP^{*410}

Un sondage IFOP publié en octobre 2019 renforce ces observations : si 36% des hommes ont déjà évoqué leurs problèmes d'EP avec leur partenaire, seulement 10% en ont parlé avec leur médecin généraliste et 6% avec un médecin spécialisé (psychothérapeute, sexologue, urologue...)*⁴¹¹.

C'est un constat regrettable car d'après une étude*⁴¹², le niveau d'information sur l'EP contenu sur internet est rarement de qualité (10% seulement).

Les professionnels de santé ont donc un rôle crucial à jouer dans le développement d'un apport d'informations qualitatives sur l'EP.

Le pharmacien d'officine, s'il est amené à rencontrer des patients ou des couples concernés, ne doit pas hésiter à proposer de les conduire dans un espace de confidentialité pour pouvoir discuter tranquillement des problèmes rencontrés et éviter des situations potentiellement gênantes au comptoir.

Le pharmacien d'officine n'est pas apte à établir seul le diagnostic d'EP et doit amener ces patients ou couples à consulter un médecin généraliste ou spécialiste. Cela n'empêche pas pour autant la délivrance d'informations ou de spécialités en vente libre. A ce propos, il existe un guide d'informations et de conseils pratiques (Annexe 8) ainsi qu'un questionnaire d'auto-diagnostic (Annexe 9) à l'intention des patients qui peut leur être distribué. Il existe un site internet d'informations sur l'EP nommé www.garderlecontrole.fr développé par les laboratoires MENARINI en partenariat avec l'ADIRS (Association pour le Développement de l'Information et de la Recherche sur la Sexualité) et la FF3S (Fédération Française de Sexologie et de Santé Sexuelle) qui a déjà été consulté par près de 2 millions de personnes à ce jour. Une campagne d'information avec des affiches (Figure 27) et un spot télévisuel avait également été organisée en 2013*⁴¹³.

ÉJACULATION PRÉCOCE

VOUS VOUS ENFLAMMEZ TROP VITE ?

1 homme sur 5 est concerné par l'éjaculation précoce⁽¹⁾. Des solutions existent.
PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN
www.garderlecontrole.fr

Campagne d'information réalisée par :
Les laboratoires MENARINI

EN PARTENARIAT AVEC :

Association pour le Développement de l'Information et de la Recherche sur la Sexualité **ADIRS**

FF-3S
 Fédération Française de Recherche et de Santé Sexuelle

Figure 27. Affiche publicitaire www.garderlecontrole.fr

Le pharmacien d'officine, par le rapport de proximité qu'il peut avoir avec ses clients, a clairement un rôle à jouer dans la prise en charge des patients atteints d'EP, à travers les informations médicales, l'écoute et le dialogue, au-delà des conseils d'utilisation qu'il se doit d'apporter lors de la délivrance des médicaments ayant pu être prescrits par un médecin.

CONCLUSION

Ce travail de thèse avait pour but de présenter une revue générale des données actuelles sur l'éjaculation précoce (EP) et sa prise en charge thérapeutique.

Les résultats de ce travail nous révèlent que l'EP est donc la forme la plus courante de trouble sexuel, touchant 20 à 30% des hommes dans la population générale. Elle est restée pendant longtemps mal connue, d'abord par l'absence d'une définition précise et unanimement acceptée, et ensuite par une physiopathologie multifactorielle complexe qui demeure floue.

La grande majorité des hommes se plaignant d'EP sont atteints d'EP subjective ou d'EP variable, dont la composante principale est psychologique, avec des troubles intermittents, plus modérés, ou faussement ressentis. Ces hommes seront pris en charge de préférence par de l'éducation, du coaching et des psychothérapies comportementales.

Les hommes les plus sévèrement touchés, correspondent essentiellement aux hommes atteints d'EP primaire et d'EP acquise et ne représentent en réalité que 6 à 8 % de la population générale masculine. Les hommes atteints d'EP primaire seront traités en première intention avec une pharmacothérapie (antidépresseur ou anesthésique topique), à laquelle il peut être utile d'associer une thérapie comportementale et sexologique pour renforcer et prolonger son efficacité. Dans le cas des hommes atteints d'EP acquise, l'objectif sera d'abord de traiter la cause primaire à l'origine des troubles si elle existe. Sinon, une thérapie comportementale et sexologique est recommandée, souvent associée à une pharmacothérapie.

L'EP s'accompagne souvent d'une détresse psychologique, de soucis relationnels et comportementaux pouvant conduire à de l'anxiété ou de la dépression. Ces conséquences ont un impact potentiellement très négatif sur la qualité de vie générale du patient et celle du partenaire, ainsi que sur la relation de couple. Le partenaire a un rôle essentiel à jouer dans la réussite du traitement.

L'EP est une affection sous-diagnostiquée et sous-médicalisée car les troubles de la sexualité sont souvent difficiles à aborder pour ceux qui en souffrent mais aussi parfois les professionnels de santé. Libérer la parole au sein du couple et avec les acteurs de santé est un élément essentiel dans la réussite du traitement.

La prise en charge de l'EP s'améliore progressivement, à travers une augmentation du nombre des différentes recherches menées et études publiées, à travers une meilleure connaissance globale de l'affection par les professionnels de santé, et à travers la disponibilité récente de pharmacothérapies efficaces.

De nouvelles molécules et familles pharmacologiques sont en cours de développement et les pratiques chirurgicales pourraient devenir une option thérapeutique à envisager plus sérieusement, surtout chez les patients les plus sévèrement touchés ou déçus de l'efficacité des thérapies actuellement recommandées.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Irvin H. Hirsch , MD, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University. (page consultée le 18/07/2019). Structure du système reproducteur masculin. [en ligne]. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-l%E2%80%99homme/biologie-du-syst%C3%A8me-reproducteur-masculin/structure-du-syst%C3%A8me-reproducteur-masculin>
- 2 Kirby M. Premature ejaculation: definition, epidemiology and treatment. *Trends in Urology & Men's Health*. 2014;5(4):23-28.
- 3 Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia*. 2017 Dec;84(2_suppl):1-10. doi: 10.5301/uj.5000275. Review. PubMed PMID: 30047847; PubMed Central PMCID: PMC6166492.
- 4 Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, Giuliano F. [Anatomy and physiology of sexuality]. *Prog Urol*. 2013 Jul;23(9):547-61. doi: 10.1016/j.purol.2012.11.007. Epub 2012 Dec 31. PubMed PMID: 23830249.
- 5 Ortigue S, Bianchi-Demicheli F. Interactions entre excitation et désir sexuel : des relations interpersonnelles aux réseaux neuronaux. *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32155.
- 6 De Carufel F, (2009). L'éjaculation prématurée Compréhension et traitement par la thérapie sexofonctionnelle.
- 7 Kalejaiye O, Almekaty K, Blecher G, Minhas S. Premature ejaculation: challenging new and the old concepts. *F1000Res*. 2017;6:2084. doi:10.12688/f1000research.12150.1. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29259775; PubMed Central PMCID: PMC5717471.
- 8 McMahon CG. Premature ejaculation. *Indian J Urol*. 2007 Apr;23(2):97-108. doi: 10.4103/0970-1591.32056. PubMed PMID: 19675782; PubMed Central PMCID: PMC2721550.
- 9 El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian J Androl*. 2019 Sep-Oct;21(5):425-432. doi: 10.4103/aja.aja_122_18. Review. PubMed PMID: 30860082; PubMed Central PMCID: PMC6732885.
- 10 Sheu G, Revenig LM, Hsiao W. Physiology of ejaculation. In: Mulhall JP, Hsiao W, eds. *Men's sexual health and fertility: a clinician's guide*. New York: Springer; 2014:15.
- 11 Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the Treatment of Premature Ejaculation. *Pharmacol Rev* 64:621–644, 2012.
- 12 Clement P, Giuliano F. Physiology and Pharmacology of Ejaculation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Oct;119 Suppl 3:18-25. doi: 10.1111/bcpt.12546. Epub 2016 Feb 2. Review. PubMed PMID: 26709195.
- 13 Makarenko IG, Meguid MM, Ugrumov MV. Distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine 1B (5-HT(1B)) receptors in the normal rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 2002;328:155–9.
- 14 Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083–152.
- 15 Clément P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F, Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med* 2009;6:980–8.
- 16 Greco E, Polonio-Balbi P, Speranza JC. Levosulpiride: a new solution for premature ejaculation? *Int J Impot Res* 2002;14:308–9.
- 17 Arletti R, Bazzani C, Castelli M, et al. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav* 1985;19:14-20.
- 18 Argiolas A, Collu M, D'Aquila P, et al. Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin antagonist d(CH₂)₅ Tyr(Me)-Orn⁸-vasotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;33:81-3.
- 19 Pattij T, de Jong TR, Uitterdijk A, Waldinger MD, Veening JG, Cools AR, van der Graaf PH, Olivier B. Individual differences in male rat ejaculatory behaviour: searching for models to study ejaculation disorders. *Eur J Neurosci*. 2005 Aug;22(3):724-34. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04252.x. PubMed PMID: 16101754.
- 20 Clément P, Peeters M, Bernabé J, et al. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 2008;154:1150-9.
- 21 Stoneham MD, Everitt BJ, Hansen S, et al. Oxytocin and sexual behaviour in the male rat and rabbit. *J Endocrinol*. 1985;107:97-106.
- 22 Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, et al. Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:89-100.
- 23 Gupta J, Russell RJ, Wayman CP, et al. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin receptors. *Br J Pharmacol* 2008;155:118-26.
- 24 Gross S, editor. *Practical treatise on impotence and sterility and allied disorders of the male sexual organs*. Edinburg: YJ Pentland, 1887.
- 25 Waldinger MD. The need for a revival of psychoanalytic investigations into premature ejaculation. *J Mens Health Gend* 2006;3:390–6.
- 26 Masters WH, Johnson VE, editors. *Human sexual inadequacy*. London; Boston: Churchill; Little, Brown, 1970.
- 27 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd (DSM III) edition. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
- 28 *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- 29 Janca A, Ustün TB, Early TS, et al. The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1993;28:239-42.

- 30 Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006;3:693-705.
- 31 McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5:1590-606.
- 32 Serefoglu EC, Saitz TR. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment. *Asian J Androl*. 2012 Nov;14(6):822-9. doi: 10.1038/aja.2012.108. Epub 2012 Oct 15. Review. PubMed PMID: 23064688; PubMed Central PMCID: PMC3720102.
- 33 Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, Becher EF, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldo A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med*. 2014 Jun;2(2):41-59. doi: 10.1002/sm2.27. Review. PubMed PMID: 25356301; PubMed Central PMCID: PMC4184676.
- 34 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- 35 Parnham A, Serefoglu EC. Classification and definition of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):416-23. doi: 10.21037/tau.2016.05.16. Review. PubMed PMID: 27652214; PubMed Central PMCID: PMC5001991.
- 36 Pagani E, Rodrigues O, Torselli M, Genari D. Characterization of 305 Men With Complaints of Premature Ejaculation. *International Journal of Impotence Research*. 1996;8: 172.
- 37 Schapiro B. Premature ejaculation: A review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374-9.
- 38 Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989;15:130-4.
- 39 Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997;23:3-23.
- 40 Metz ME, Pryor JL. Premature ejaculation: a psychophysiological approach for assessment and management. *J Sex Marital Ther* 2000;26:293-320.
- 41 Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358-67.
- 42 Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E, 3004 Study Group. Premature ejaculation: Results from a fivecountry European observational study. *Eur Urol* 2008;53:1048-57.
- 43 Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:492-7.
- 44 Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: A contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008;5:1079-87.
- 45 Waldinger MD. History of premature ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD, eds. *Premature ejaculation: From etiology to diagnosis and treatment*. New York: Springer; 2013:5-24.
- 46 Saitz TR, Serefoglu EC. The epidemiology of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):409-15. doi: 10.21037/tau.2016.05.11. Review. PubMed PMID: 27652213; PubMed Central PMCID: PMC5001986.
- 47 Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
- 48 Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005; 17: 39-57.
- 49 Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007; 51: 816-23; discussion 824.
- 50 Waldinger M, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009;6:2888-95.
- 51 Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: Results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011;8:540-8.
- 52 Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med* 2010;7:810-5.
- 53 Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: A large observational study in china. *J Sex Med* 2013;10:1874-81.
- 54 Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, Rosen RC, Sadovsky R, Waldinger M, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Goldstein I, El-Meliegy AI, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Jannini EA, Park K, Parish S, Porst H, Rowland D, Segraves R, Sharlip I, Simonelli C, Tan HM. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2010 Sep;7(9):2947-69. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01975.x. Review. PubMed PMID: 21050394.
- 55 Shindel AW, Vittinghoff E, Breyer BN. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men. *J Sex Med*. 2012 Feb;9(2):576-84. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02585.x. Epub 2012 Jan 3. PubMed PMID: 22214402; PubMed Central PMCID: PMC3271132.
- 56 Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998;168:2359-67.

- 57 Waldinger MD. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):424-33. doi: 10.21037/tau.2016.06.04. Review. PubMed PMID: 27652215; PubMed Central PMCID: PMC5001987.
- 58 Clément P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F, Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med*. 2009 Apr;6(4):980-988. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01173.x. Epub 2008 Feb 4. PubMed PMID: 19207271.
- 59 Wayman C, Russell R, Tang K, Weibly L, Gaboardi S, Fisher L, Allers K, Jackson M, Hawcock T, Robinson N, Wilson L, Gupta J, Casey J, Gibson KR. Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. *J Sex Med*. 2018 Dec;15(12):1698-1706. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.10.008. PubMed PMID: 30527053.
- 60 Waldinger M, Rietschel M, Nothen N, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998;8:37-40.
- 61 Jern P, Santtila P, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, von der Pahlen B, Araojen M, Vilstrom N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;4:1739-49.
- 62 Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:276-84.
- 63 Zuccarello D, Ghezzi M, Pengo M, Forzan M, Frigo AC, Ferlin A, Foresta C. No difference in 5-HTTLPR and Stin2 polymorphisms frequency between premature ejaculation patients and controls. *J Sex Med* 2012;9:1659-68.
- 64 Jern P, Eriksson E, Westberg L. A reassessment of the possible effects of the serotonin transporter gene linked polymorphism 5-HTTLPR on premature ejaculation. *Arch Sex Behav* 2013;42:45-9.
- 65 Ozbek E, Tasci A, Tugcu V, Ilbey YO, Simsek A, Ozcan L, Polat EC, Koksai V. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with PE in a Turkish population. *Asian J Androl* 2009;11:1-5.
- 66 Janssen PK, van Schaik R, Zwinderman AH, et al. Of the 5-HT1A receptor gene only the C(1019)G promoter polymorphism influences the Intravaginal Ejaculation Latency Time in Dutch Caucasian Men with lifelong premature ejaculation. *Pharmacol Biochem Behav* 2013. [Epub ahead of print].
- 67 Janssen PK, Schaik Rv, Olivier B, et al. The 5-HT2C receptor gene Cys23Ser polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. *Asian J Androl* 2014;16:607-10.
- 68 Santtila P, Jern P, Westberg L, Walum H, Pedersen CT, Eriksson E, Sandnabba N. The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1538-46.
- 69 Jern P, Johansson A, Strohmaier J, Treutlein J, Piha J, Rietschel M. Preliminary Evidence for an Association Between Variants of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene and Premature Ejaculation. *J Sex Med*. 2017 Dec;14(12):1558-1565. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.11.002. PubMed PMID: 29198511.
- 70 Jern P, Westberg L, Johansson A, Jonsson L, Corander J, Sandnabba NK, Santtila P. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int* 2012;110:E1173-80.
- 71 Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6472-9.
- 72 Pirke KM, Kockott G, Aldenhoff J, Besinger U, Feil W. Pituitary gonadal system function in patients with erectile impotence and premature ejaculation. *Arch Sex Behav* 1979; 8: 41-8.
- 73 Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med* 2008; 5: 1991-8.
- 74 Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F, Rangzan N. Serum testosterone and gonadotropins levels in patients with premature ejaculation: a comparison with normal men. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 6.
- 75 Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6:1457-66.
- 76 Canat L, Erbin A, Canat M, Dinek M, Caskurlu T. Assessment of hormonal activity in patients with premature ejaculation. *Int Braz J Urol* 2016; 43: 311-6.
- 77 Abu El-Hamd M, Farah A. Possible role of serum testosterone, gonadotropins and prolactin in patients with premature ejaculation. *Andrologia* 2018; 50: e12808.
- 78 El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003; 26: 329-34.
- 79 Majzoub A, Arafa M, Al-Said S, Dabbous Z, Aboulsoud S, et al. Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: association with glycemic control. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 248-54.
- 80 Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 17-22.
- 81 Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, Della Volpe E, Giugliano D, et al. Premature ejaculation is associated with glycemic control in type 1 diabetes. *J Sex Med* 2015; 12: 93-9.
- 82 Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3(4 suppl):303-8.
- 83 Zohdy W. Clinical parameters that predict successful outcome in men with premature ejaculation and inflammatory prostatitis. *J Sex Med* 2009;6:3139-46.
- 84 Shamloul R, el Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: A cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006; 3:150-4.
- 85 Sharlip ID. Guidelines for the diagnosis and management of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3(4 suppl):309-17.
- 86 El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007;4:491-6.

- 87 Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr;18(2):179-81. doi: 10.4103/1008-682X.172640. Review. PubMed PMID: 26763551; PubMed Central PMCID: PMC4770482.
- 88 Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, *et al*. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med* 2009; 6: 2878–87.
- 89 Pavone C, Caldarera E, Liberti P, Miceli V, Di Trapani D, *et al*. Correlation between chronic prostatitis syndrome and pelvic venous disease: a survey of 2,554 urologic outpatients. *Eur Urol* 2000; 37: 400–3.
- 90 Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ, Carey P, Haus E, *et al*. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. *Urology* 2005; 66: 627–31.
- 91 Sakamoto H, Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol* 2008; 180: 1427–31.
- 92 Ahmed AF, Abdel-Aziz AS, Maarouf AM, *et al*. Impact of varicocelectomy on premature ejaculation in varicocele patients. *Andrologia* 2015;47:276-81.
- 93 Asadpour AA, Aslezare M, Nazari Adkani L, *et al*. The effects of varicocelectomy on the patients with premature ejaculation. *Nephrourol Mon* 2014;6:e15991.
- 94 Koyuncu H, Serefoglu EC, Karacay S, Ozdemir AT, Kalkan M, Yencilek F(2014). Is there a correlation between intravaginal ejaculatory latency time and enuresis? An exploratory study. *J Urol* 67:74-78.
- 95 Zhang WD, Fan JM, Guan J, Peng GH, Zhou L, *et al*. [Studies on sexual dysfunction in male patients with chronic renal insufficiency]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9:489–93. [Article in Chinese].
- 96 Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Nerva F. Premature ejaculation. 1. Definition and etiology. *Arch Ital Urol Androl* 2004; 76: 181–7.
- 97 Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol*. 1996 Sep; 156(3):979-81.
- 98 Zhang HF, Zhang CY, Li XH, Fu ZZ, Chen ZY. Dorsal penile nerves and primary premature ejaculation. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3017–9.
- 99 Liu Q, Li S, Zhang Y, Cheng Y, Fan J, Jiang L, Li S, Tang Y, Zeng H, Wang J, Zhu Z. Anatomic Basis and Clinical Effect of Selective Dorsal Neurectomy for Patients with Lifelong Premature Ejaculation: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med*. 2019 Apr;16(4):522-530. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.01.319. PubMed PMID: 30935469.
- 100 Rowland DL, Haensel SM, Blom JH, Slob AK. Penile sensitivity in men with premature ejaculation and erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1993; 19:189–97.
- 101 Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int*. 2009 Apr;103(7):940-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08456.x. Epub 2009 Feb 23. PubMed PMID: 19245438.
- 102 Moon du G. Is there a place for surgical treatment of premature ejaculation?. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):502-7. doi: 10.21037/tau.2016.05.06. Review. PubMed PMID: 27652223; PubMed Central PMCID: PMC5002006.
- 103 Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2004 Dec;16(6):547-51. doi: 10.1038/sj.ijir.3901226. PubMed PMID: 15057258.
- 104 Yang DY, Ko K, Lee WK, Park HJ, Lee SW, Moon KH, Kim SW, Kim SW, Cho KS, Moon du G, Min K, Yang SK, Son H, Park K. Urologist's Practice Patterns Including Surgical Treatment in the Management of Premature Ejaculation: A Korean Nationwide Survey. *World J Mens Health*. 2013 Dec;31(3):226-31. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.3.226. Epub 2013 Dec 24. PubMed PMID: 24459656; PubMed Central PMCID: PMC3888892.
- 105 David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:214–9.
- 106 Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, Dayanc M. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: The neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *J Androl* 2010;31:126–30.
- 107 Guo L, Liu Y, Wang X, Yuan M, Yu Y, *et al*. Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation. *Sci Rep* 2017; 7: 104–41.
- 108 Gallo L, Perdonà S, Gallo A (2010). The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 7:1269-1276.
- 109 Zhang SJ, Zhao YM, Zheng SG, Xiao HW, He YS. Correlation between premature ejaculation and redundant prepuce. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006;12:225–7. [PubMed: 16597037]
- 110 Gallo L. The prevalence of an excessive prepuce and the effects of distal circumcision on premature ejaculation. *Arab J Urol*. 2017 Jun;15(2):140-147. doi: 10.1016/j.aju.2017.02.002. eCollection 2017 Jun. PubMed PMID: 29071143; PubMed Central PMCID: PMC5653616.
- 111 Cuceloglu EA, Hosrik ME, Ak M, Bozkurt A. The effects of age at circumcision on premature ejaculation. *Turk Psikiyatri Derg*. 2012; 23: 99–107.
- 112 Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann*. 2011 May;3(2):87-92. doi: 10.4103/0974-7796.82175. PubMed PMID: 21747599; PubMed Central PMCID: PMC3130485.
- 113 Gao J, Xu C, Zhang J *et al*. Effects of adult male circumcision on premature ejaculation: results from a prospective study in China. *Biomed Res. Int*. 2015; 2015: 417846.
- 114 Alp BF, Uguz S, Malkoc E *et al*. Does circumcision have a relationship with ejaculation time? Premature ejaculation evaluated using new diagnostic tools. *Int. J. Impot. Res*. 2014; 26: 121–3.

- 115 Yang Y, Wang X, Bai Y, Han P. Circumcision does not have effect on premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2018 Mar;50(2). doi: 10.1111/and.12851. Epub 2017 Jun 27. Review. PubMed PMID: 28653427.
- 116 Abd El Aal AM, GamalEl Din SF, Rashed LA, Tawfik AERB, ElSheemy MS. Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Nov;50(11):1975-1980. doi: 10.1007/s11255-018-1975-x. Epub 2018 Aug 28. PubMed PMID: 30155606.
- 117 Yan WJ, Yu N, Yin TL, Zou YJ, Yang J. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency. *Asian J. Androl*. 2014; 16: 902-6.
- 118 Karabakan M, Erkmén AE, Guzel O, Aktas BK, Bozkurt A, Akdemir S. Association between serum folic acid level and erectile dysfunction. *Andrologia* 2016; 48: 532-5.
- 119 Nikoobakht M, Aloosh M, Hasani M. Seminal plasma magnesium and premature ejaculation: a case-control study. *Urology J* 2005; 2: 102-5.
- 120 Omu AE, Al-Bader AA, Dashti H, Oriowo MA. Magnesium in human semen: possible role in premature ejaculation. *Arch Androl* 2001; 46: 59-66.
- 121 Aloosh M, Hassani M, Nikoobakht M. Seminal plasma magnesium and premature ejaculation: a case-control study. *BJU Int* 2006; 98: 402-4.
- 122 Fédération française de cardiologie. (page consultée le 22/07/2019) Zoom sur le syndrome métabolique. [en ligne]. <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
- 123 Jeh SU, Yoon S, Choi JH, Do J, Seo DH, Lee SW, Choi SM, Lee C, Kam SC, Hwa JS, Chung KH, Kang HW, Hyun JS. Metabolic Syndrome Is an Independent Risk Factor for Acquired Premature Ejaculation. *World J Mens Health*. 2019 May;37(2):226-233. doi: 10.5534/wjmh.180062. Epub 2018 Dec 11. PubMed PMID: 30588783; PubMed Central PMCID: PMC6479082.
- 124 Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;62:1251-1257.
- 125 Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-1180.
- 126 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, et al. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002; 48: 345-50.
- 127 Nikoobakht MR, Tajik P, Karami AA, Moradi K, Mortazavi A, et al. Premature ejaculation and serum leptin level: a diagnostic case-control study. *J Sex Med* 2008; 5: 2942-6.
- 128 Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psychobiological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;46:615-22.
- 129 Rajkumar RP, Kumaran AK. The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: a chart review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16.
- 130 Rajkumar RP, Kumaran AK. Depression and anxiety in men with sexual dysfunction: a retrospective study. *Compr Psychiatry* 2015;60:114-8.
- 131 Kaplan HS, Kohl RN, Pomeroy WB, et al. Group treatment of premature ejaculation. *Arch Sex Behav* 1974;3:443-52.
- 132 Zilbergeld B. *Male Sexuality*. Toronto: Bantam, 1978.
- 133 Son H., Song S.H., Lee J.Y., Paick J.S. Relationship between premature ejaculation and depression in Korean males. *J Sex Med* 2011;8:2062-2070.
- 134 Gao J, Zhang X, Su P, et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. *J Sex Med* 2014;11:521-8.
- 135 Michetti PM, Rossi R, Bonanno D, et al. Dysregulation of emotions and premature ejaculation (PE): alexithymia in 100 outpatients. *J Sex Med* 2007;4:1462-7.
- 136 Figueira I, Possidente E, Marques C, et al. Sexual dysfunction: a neglected complication of panic disorder and social phobia. *Arch Sex Behav* 2001;30:369-77.
- 137 Corretti G, Pierucci S, De Scisciolo M, et al. Comorbidity between social phobia and premature ejaculation: study on 242 males affected by sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 2006;32:183-7.
- 138 Tignol J., Martin-Guehl C., Aouizerate B., Grabor D., Auriacombe M. Social phobia and premature ejaculation: a case-control study. *Depress Anxiety* 2006;23:153-157.
- 139 Bieber I. The psychoanalytic treatment of sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 1974;1:5-15.
- 140 Ellis H, Pforzheimer CH. *Studies in the psychology of sex*. New York: Random House, 1936.
- 141 Finkelstein L. Awe and premature ejaculation: a case study. *Psychoanal Q* 1975;44:232-52.
- 142 Kaplan HS. *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunctions*. New York: Brunner/Mazel, 1974.
- 143 Kaplan HS. *PE: How to overcome premature ejaculation*. New York: Brunner/Mazel, 1989.
- 144 Corona G, Rastrelli G, Ricca V, et al. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:1074-89.
- 145 McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):434-49. doi: 10.21037/tau.2016.07.06. Review. PubMed PMID: 27652216; PubMed Central PMCID: PMC5001985.
- 146 Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005;28 Suppl 2:40-5.
- 147 Staicu C.D., et al. Mechanisms which increase erection inhibit PE. Retrospective analysis of effect of 5-PDEI used for erectile dysfunction, on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:448.
- 148 Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010; 7: 1668-86.

- 149 McMahon CG. Screening for erectile dysfunction in men with lifelong premature ejaculation—Is the Sexual Health Inventory for Men (SHIM) reliable? *J Sex Med* 2009;6:567–73.
- 150 Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010;7:2231–42.
- 151 Dogan S, Dogan M. The frequency of sexual dysfunctions in male partners of women with vaginismus in a Turkish sample. *Int J Impot Res* 2008;20:218-21.
- 152 Levine SB. Premature ejaculation: some thoughts about its pathogenesis. *J Sex Marital Ther* 1975;1:326-34.
- 153 Jannini EA, Lenzi A. Introduction to the integrated model: medical, surgical and psychological therapies for the couple. *J Endocrinol Invest* 2003;26:128-31.
- 154 Zilbergeld B. *The New Male Sexuality*. Toronto: Bantam, 1992.
- 155 Masters WM, Johnson VE. *Human sexual response*. Boston: Little, Brown; 1966. p. 366.
- 156 Masters W, Johnson V. *Human sexual response*. Boston: Little Brown; 1970. p386.
- 157 Williams W. Secondary premature ejaculation. *Aust N Z J Psychiatry* 1984; 18: 333–40.
- 158 Spiess WF, Geer JH, O'Donohue WT. Premature ejaculation: investigation of factors in ejaculatory latency. *J Abnorm Psychol* 1984; 93: 242–5.
- 159 Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, et al. Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med* 2010;7:1726-33.
- 160 Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804-6.
- 161 Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs* 2001;33:223-32.
- 162 Bronner G, Israeli-Korn S, Hassin-Baer S, Yahalom G. Acquired premature ejaculation in Parkinson's disease and possible mechanisms. *Int J Impot Res*. 2018 Aug;30(4):153-157. doi: 10.1038/s41443-018-0034-6. Epub 2018 Jun 1. PubMed PMID: 29855551.
- 163 Kilinc MF, Aydogmus Y, Yildiz Y, Doluoglu OG. Impact of physical activity on patient self-reported outcomes of lifelong premature ejaculation patients: Results of a prospective, randomised, sham-controlled trial. *Andrologia*. 2018 Feb;50(1). doi: 10.1111/and.12799. Epub 2017 Mar 6. PubMed PMID: 28261848.
- 164 Rosen R, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological quality of life and sexual relationship consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 1296-307.
- 165 Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005;2 Suppl 2:110-4.
- 166 Symonds T, Roblin D, Hart K, et al. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003;29:361-70.
- 167 Revicki D, Howard K, Hanlon J, et al. Characterizing the burden of premature ejaculation from a patient and partner perspective: a multi-country qualitative analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:33.
- 168 McCabe MP. Intimacy and quality of life among sexually dysfunctional men and women. *J Sex Marital Ther* 1997;23:276-90.
- 169 Rowland D, Patrick D, Rothman M, Gagnon D. The psychological burden of premature ejaculation. *Journal of Urology*. 2007;177: 1065-70.
- 170 Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:538-71.
- 171 Rowland D, Perelman M, Althof S, et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004;1:225-32.
- 172 Althof S. Psychological approaches to the treatment of rapid ejaculation. *J Mens Health Gend* 2006;3:180-6.
- 173 Abdo CH. The psychodynamic approach to premature ejaculation. In: Jannini EA, McMahon C, Waldinger MD, editors. *Premature ejaculation: From etiology to treatment*. Milan: Springer, 2012:221-7.
- 174 Kempeneers P, Andrianne R, Bauwens S, et al. Functional and psychological characteristics of Belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav* 2013;42:51-66.
- 175 Xia Y, Li J, Shan G, Qian H, Wang T, Wu W, Chen J, Liu L. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4620. doi: 10.1097/MD.0000000000004620. Review. PubMed PMID: 27583879; PubMed Central PMCID: PMC5008563.
- 176 Zhang X, Gao J, Liu J, Xia L, Yang J, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence rate and risk factors of depression in outpatients with premature ejaculation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:317468. doi: 10.1155/2013/317468. Epub 2013 Jun 15. PubMed PMID: 23844361; PubMed Central PMCID: PMC3697283.
- 177 Burri A, Giuliano F, McMahon C, et al. Female partner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction. *J Sex Med* 2014;11:2243-55.
- 178 Limoncin E, Tomassetti M, Gravina GL, et al. Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. *J Urol* 2013;189:1830-5.
- 179 Riley A, Riley E. Premature ejaculation: presentation and associations. An audit of patients. *Int J Clin Pract* 2005;59:1482-7.
- 180 Hobbs K, Symonds T, Abraham L, et al. Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:512-7.
- 181 Kaya C, Gunes M, Gokce AM, et al. Is sexual function in female partners of men with premature ejaculation compromised? *J Sex Marital Ther* 2015;41:379-83.
- 182 Rust J., Golombok S., Collier J. Marital problems and sexual dysfunction: how are they related?. *Brit J Psychiatry* 1988;152:629-631.
- 183 McCabe M.P. Intimacy and quality of life among sexually dysfunctional men and women. *J Sex Marital Ther* 1997;23:276-290.
- 184 International Society for Sexual Medicine. *ISSM QUICK REFERENCE GUIDE TO PE*. Version: January 2015.

- 185 Lane RM. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction; incidence, possible aetiology and implications for management. *J Psychopharmacol*. 1997;11(1):72-82. doi: 10.1177/026988119701100117. Review. PubMed PMID: 9097897.
- 186 Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1998; 13(Suppl 6): S9-14.
- 187 Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007; 67: 547-68.
- 188 Wespes EC, Eardley I, Giuliano F et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. European Association of Urology, Arnhem, 2013.
- 189 Modi NB, Dresser MJ, Simon M, et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006;46:301-9.
- 190 Hellstrom WJ, Gittelman M, Althof S. Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation: A Phase II, randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Sex Med* 2004;1:59 (abstract 097).
- 191 Hellstrom WJ, Althof S, Gittelman M, et al. Dapoxetine for the treatment of men with premature ejaculation (PE): dose-finding analysis. *J Urol* 2005;173:238 (abstract 877).
- 192 Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-37.
- 193 Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957-67.
- 194 Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, et al. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009;103:651-8.
- 195 McMahon C, Kim SW, Park NC, et al. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med* 2010;7:256-68.
- 196 McMahon CG, Giuliano F, Dean J, et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013;10:2312-25.
- 197 Mirone V, Arcaniolo D, Rivas D, et al. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. *Eur Urol* 2014;65:733-9.
- 198 McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-39.
- 199 Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, et al. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69:904-16.
- 200 Yue FG, Dong L, Hu TT, et al. Efficacy of Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events. *Urology* 2015;85:856-61.
- 201 Li J, Yuan H, Bai Y, et al. Dapoxetine for premature ejaculation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2014;36:2003-14.
- 202 Pastore AL, Palleschi G, Leto A, et al. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation. *Int J Androl* 2012;35:528-33.
- 203 Lee WK, Lee SH, Cho ST, et al. Comparison between on demand dosing of dapoxetine alone and dapoxetine plus mirodenafil in patients with lifelong premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Sex Med* 2013;10:2832-41.
- 204 Mondaini N, Fusco F, Cai T, et al. Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: the reasons of a "Waterloo". *Urology* 2013;82:620-4.
- 205 Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O, et al. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2014;16:725-7.
- 206 Jiann BP, Huang YJ. Assessing satisfaction in men with premature ejaculation after dapoxetine treatment in realworld practice. *Int J Clin Pract* 2015;69:1326-33.
- 207 Cormio L, Massenio P, La Rocca R, et al. The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2015;12:1609-15.
- 208 ANSM. Priligy : Résumé des Caractéristiques du Produit. [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218542.htm>
- 209 Levine L. Evaluation of withdrawal effects with dapoxetine in the treatment of premature ejaculation (PE). Poster presented at the meeting of SMSNA, 2006.
- 210 Althof S, Levine S, Corty E, Risen C, Stern E, Kurit D. Clomipramine as a treatment for rapid ejaculation: A double-blind crossover trial of fifteen couples. *J Clin Psychiatry* 1995;56:402-7.
- 211 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: A placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2002;14: 502-5.
- 212 Goodman RE. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res* 1980;8:53-9.
- 213 McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: A single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-8.
- 214 Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-9.
- 215 Kara H, Aydin S, Yucel M, Agargun MY, Odabas O, Yilmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: A double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996;156:1631-2.
- 216 Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Aidaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldo A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1392-422. doi: 10.1111/jsm.12504. Epub 2014 May 22. Review. PubMed PMID: 24848686

- 217 Waldinger M, Zwinderman A, Schweitzer D, Oliver B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and metaanalysis. *Int J Impot Res* 2004;16:1–13.
- 218 Zhang D, Cheng Y, Wu K, Ma Q, Jiang J, Yan Z. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019 Jan 3;19(1):2. doi: 10.1186/s12894-018-0431-7. PubMed PMID: 30606186; PubMed Central PMCID: PMC6318994.
- 219 Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A. Interventions to treat premature ejaculation: a systematic review short report. *Health Technol Assess*. 2015 Mar;19(21):1-180, v-vi. doi: 10.3310/hta19210. Review. PubMed PMID: 25768099; PubMed Central PMCID: PMC4781071.
- 220 Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:243–52.
- 221 Balci M, Atan A, Senel C, Guzel O, Aslan Y, Lokman U, Kayali M, Bilgin O. Comparison of the treatment efficacies of paroxetine, fluoxetine and dapoxetine in low socioeconomic status patients with lifelong premature ejaculation. *Cent European J Urol*. 2019;72(2):185-190. doi: 10.5173/cej.2019.1855. Epub 2019 Jun 3. PubMed PMID: 31482028; PubMed Central PMCID: PMC6715088.
- 222 McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res* 2002;14:S19.
- 223 Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 67-85.
- 224 Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010;94:1021–6.
- 225 Kempeneers P. L'éjaculation précoce et son traitement. www.fapse.ulg.ac.be/cms/c_915027/fr/l-ep-et-son-traitement-cplu.
- 226 Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland, (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *Br Med J* ;339:2880–90.
- 227 Black K, Shea CA, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:255–61.
- 228 McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999;161:1826–30.
- 229 Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: A randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004;46:510–5.
- 230 Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999;54:544–7.
- 231 Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999;25:89–101
- 232 Simoes Paço J, Jorge Pereira B. New therapeutic perspectives in premature ejaculation. *Urology* 2016; 88: 87–92.
- 233 Park HS, Jung IS, Lim NH et al. Proof of mechanism study of a novel serotonin transporter blocker, DA-8031, using [11C]DASB positron emission tomography and in vivo microdialysis. *Urology* 2014; 84: 245.e1–7.
- 234 Kang KK, Ahn GJ, Sung JH, Kim SH, Kim H, Lee S. Ejaculatory responses are inhibited by a new chemical entity, DA-8031, in preclinical rodent models of ejaculation. *Urology* 2013; 81: 920.e13–8.
- 235 Kang KK, Sung JH, Kim SH, Lee S. Effect of DA-8031, a novel oral compound for premature ejaculation, on male rat sexual behavior. *Int. J. Urol*. 2014; 21: 325–9.
- 236 Shin D, Lee S, Yi S, Yoon SH, Cho JY, Bahng MY, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics and tolerability of DA-8031, a novel selective serotonin reuptake inhibitor for premature ejaculation in healthy male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:713-723. doi: 10.2147/DDDT.S126861. eCollection 2017. PubMed PMID: 28331291; PubMed Central PMCID: PMC5354528.
- 237 Athanasios Z, Polyanthi P, George K. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation. *Int. Urol. Nephrol*. 2007; 39: 115–8.
- 238 Ozcan L, Polat EC, Otuntemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *Int. Urol. Nephrol*. 2015; 47: 283–7.
- 239 Agence européenne des médicaments. Cymbalta® : Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180209140165/anx_140165_fr.pdf
- 240 Safarinejad MR. Safety and efficacy of venlafaxine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomised study. *Andrologia*. 2008 Feb;40(1):49-55. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00813.x. PubMed PMID: 18211302.
- 241 Kiliç S, Ergin H, Baydınç YC. Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo-controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug. *Int J Androl*. 2005 Feb;28(1):47-52. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00507.x. PubMed PMID: 15679621.
- 242 Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br. J. Pharmacol*. 2007; 151: 737–48.
- 243 Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci*. 2007; 30: 79–84.
- 244 Eaton H. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *J. Int. Med. Res*. 1973; 1: 432.
- 245 Segraves R, Saran A, Segraves K, Maguire E. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J. Sex Marital Ther*. 1993; 19: 198–200.

- 246 Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J. Urol.* 1998; 159: 425–7.
- 247 Choi JB, Kang SH, Lee DH, Kim YS, Jeon JS, Choi WS, Kim SW. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol.* 2019 Jan;201(1):147-152. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.089. PubMed PMID: 30086277.
- 248 Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: An observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med* 2007;4:1028–37.
- 249 Salonia A, Rocchini L, Sacca A, Pellucchi F, Ferrari M, Del Carro U, Ribotto P, Gallina A, Zanni G, Deho F, Regatti P, Montorsi F. Acceptance of and discontinuation rate from paroxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:2868–77.
- 250 Mondaini N, Fusco F, Cai T, Benemei S, Mirone V, Bartoletti R. Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: The reasons of a “waterloo”. *Urology* 2013;82:620–4.
- 251 Yagiela JA. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth. Prog.* 1995; 42: 116–20.
- 252 Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J. Urol.* 1995; 154: 1360–1.
- 253 Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002; 34: 356–9.
- 254 Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2004; 93: 1018–21.
- 255 Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006;67:388-391.
- 256 Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(2):251-261.
- 257 Hellstrom WJ. Update on treatments for premature ejaculation. *Int J Clin Pract.* 2011;65(1):16-26.
- 258 Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Impot Res.* 2003;15(4):277-281.
- 259 Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int.* 2007;99(2):369-375.
- 260 Carson C, Wyllie M. Improved ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010;7(9):3179-3189.
- 261 European Medicines Agency. CHMP assessment report: Lidocaine/Prilocaine Plethora EMEA/H/C/002693/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002693/WC500155496.pdf. Published 2013. Accessed 9th April, 2017.
- 262 Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E943-948.
- 263 Agence européenne des médicaments. Fortacin® : Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171030139330/anx_139330_fr.pdf
- 264 Gilbert R. Promescent. Absorption Pharmaceuticals, LLC (Online), 2015. (Cited 3 Mar 2016.) Available from URL: <https://www.promescent.com/about-promescent/promescent-and-psd-502>.
- 265 Sutton M, Hunn C, Summers-Colquitt RB, Chen SH, Kavoussi SK, Kavoussi KM, Kavoussi PK. Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. *Urology.* 2018 Apr;114:95-98. doi: 10.1016/j.urology.2017.12.027. Epub 2018 Jan 4. PubMed PMID: 29307732.
- 266 Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000; 55:257-261.
- 267 Choi HK, Xin ZC, Choi YD, et al. Safety and efficacy study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Impot Res* 1999;11:261-264.
- 268 Lebovitz EE, Keller JM, Kominsky H, Kaszas K, Maric D, Iadarola MJ. Positive allosteric modulation of TRPV1 as a novel analgesic mechanism. *Mol. Pain.* 2012; 21: 70.
- 269 Bolcskei K, Tekus V, Dezsi L, Szolcsanyi J, Petho G. Antinociceptive desensitizing actions of TRPV1 receptor agonists capsaicin, resiniferatoxin and N-oleoyldopamine as measured by determination of the noxious heat and cold thresholds in the rat. *Eur. J. Pain* 2010; 14: 480–6.
- 270 Shi B, Li X, Chen J et al. Resiniferatoxin for treatment of lifelong premature ejaculation: a preliminary study. *Int. J. Urol.* 2014; 21: 923–6.
- 271 Linn R, Ginesin Y, Hardak S, et al. Treatment of sildenafil as part of the treatment in premature ejaculation. *Int J Imp Res* 2002;14:S39, abstract P-168.
- 272 Tang W, Ma L, Zhao L, et al. Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004;10:366-7, 370.
- 273 Sommer F, Klotz T, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: A comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol* 2005;174:202.
- 274 Sun XZ, Deng CH, Dai YP. A clinical study of sertraline and vardenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:610-2.
- 275 Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int* 2008;80:162-5.
- 276 Aversa A, Pili M, Francomano D, et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2009;21:221-7.
- 277 Mathers MJ, Klotz T, Roth S, et al. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomised, prospective and crossover study. *Andrologia* 2009;41:169-75.

- 278 Jannini EA, McMahon C, Chen J, et al. The controversial role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8:2135-43.
- 279 McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005;2:368-75.
- 280 McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:259-72.
- 281 Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology* 2003;61:1079-85.
- 282 Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agrò E, et al. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and metaanalysis. *J Sex Med* 2012;9:2404-16.
- 283 Sun Y, Luo D, Yang L, et al. Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2015;86:947-54.
- 284 Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2017 Feb;3(1):119-129. doi: 10.1016/j.euf.2016.02.001. Epub 2016 Feb 19. PubMed PMID: 28720356; PubMed Central PMCID: PMC5503121.
- 285 Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction. *BMC Urol* 2005;5:18.
- 286 Nasu K, Moriyama N, Kawabe K et al. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 797–803.
- 287 Solomon HM, Wier PJ, Ippolito DL, Toscano TV. Effect of prazosin on sperm transport in male rats. *Reprod. Toxicol.* 1997; 11: 627–31.
- 288 Debruyne FM. Alpha blockers: are all created equal? *Urology* 2000; 56(5Suppl 1): 20–2.
- 289 Michel MC. Alpha1-adrenoceptors and ejaculatory function. *Br J Pharmacol* 2007;152:289-90.
- 290 Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, et al. Inhibition of Seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective alpha1A-blocker in normal volunteers. *J Sex Med* 2008;5:2185-90.
- 291 Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* 2006;13:1311-6.
- 292 Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 1995;28:126-30.
- 293 Başar MM, Yilmaz E, Ferhat M, et al. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term followup. *Int Urol Nephrol* 2005;37:773-7.
- 294 Sato Y, Tanda H, Nakajima H, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. *Int J Urol* 2012;19:268-72.
- 295 Choi JH, Hwa JS, Kam SC, et al. Effects of tamsulosin on premature ejaculation in men with benign prostatic hyperplasia. *World J Mens Health* 2014;32:99-104.
- 296 Akin Y, Gulmez H, Ates M, et al. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:e13805.
- 297 Hytrin. Hytrin (terazosin HCl tablets) [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2006,2008.
- 298 Alfuzosin Prescribing Information (2014). Available online: <http://products.sanofi.us/uroxatral/uroxatral.html#Patient>. Accessed March 19 2015.
- 299 Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, et al. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-24.
- 300 Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, et al. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Interv Aging* 2011;6:161-72.
- 301 Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59:342-52.
- 302 Cho HJ, Yoo TK. Silodosin for the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: safety, efficacy, and patient acceptability. *Res Rep Urol* 2014;6:113-9.
- 303 Kobayashi K, Masumori N, Kato R, et al. Orgasm is preserved regardless of ejaculatory dysfunction with selective alpha1A-blocker administration. *Int J Impot Res* 2009;21:306-10.
- 304 Sato Y, Otani T, Amano T, Araki T, Kondou N, Matsukawa M, Tobe M, Haga K, Uchida K, Honma I. Silodosin versus naftopidil in the treatment of premature ejaculation: A prospective multicenter trial. *Int J Urol.* 2017 Aug;24(8):626-631. doi: 10.1111/iju.13392. Epub 2017 Jun 18. PubMed PMID: 28627033.
- 305 Masciovecchio S, Saldutto P, Del Rosso A, et al. The daily therapy with silodosin can have a role in the treatment of 'life long' premature ejaculation. *J Androl Sci.* 2011; 18: 48-51.
- 306 Bhat GS, Shastry A. Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. *Cent European J Urol.* 2016;69(3):280-284. doi: 10.5173/cej.2016.843. Epub 2016 Jul 8. PubMed PMID: 27729995; PubMed Central PMCID: PMC5057054.
- 307 Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 978–92.
- 308 Ogata J, Minami K, Uezono Y et al. The inhibitory effects of tramadol on 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1401–6.
- 309 Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV; Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur. Urol.* 2012; 61: 736–43.

- 310 Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, et al. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5:188-93.
- 311 Kaynar M, Kilic O, Yurdakul T. On-demand tramadol hydrochloride use in premature ejaculation treatment. *Urology* 2012;79:145-9.
- 312 Xiong GG, Wu FH, Chen SH, et al. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride with behavioral modification in the treatment of premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17:538-41.
- 313 Alghobary M, El-Bayoumy Y, Mostafa Y, et al. Evaluation of tramadol on demand vs. daily paroxetine as a long-term treatment of lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2860-7.
- 314 Eassa BI, El-Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2013;15:138-42.
- 315 Hamidi-Madani A, Motiee R, Mokhtari G, Nasseh H, Esmaeili S, Kazemnezhad E. The Efficacy and Safety of On-demand Tramadol and Paroxetine Use in Treatment of Life Long Premature Ejaculation: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *J Reprod Infertil*. 2018 Jan-Mar;19(1):10-15. PubMed PMID: 29850442; PubMed Central PMCID: PMC5960046.
- 316 Kirby EW, Carson CC, Coward RM. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review. *Int J Impot Res* 2015;27:121-7.
- 317 Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015;15:6.
- 318 Yang L, Qian S, Liu H, et al. Role of tramadol in premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *Urol Int* 2013;91:197-205.
- 319 Wu T, Yue X, Duan X, et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2012;80:618-24.
- 320 Takeshita J, Litzinger MH. Serotonin syndrome associated with tramadol. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:273.
- 321 Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, et al. Differential enhancement of dialysate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression. *J Neurosci Res* 2002;68:107-12.
- 322 Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, et al. Amplification of cortical serotonin release: a further neurochemical action of the vigilance-promoting drug modafinil. *Neuropharmacology* 2000;39:1974-83.
- 323 Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 2004;83:291-307.
- 324 Dominguez JM, Hull EM. Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. *Physiol Behav* 2005;86:356-68.
- 325 Marson L, Yu G, Farber NM. The effects of oral administration of d-modafinil on male rat ejaculatory behavior. *J Sex Med* 2010;7:70-8.
- 326 Tuken M, Kiremit MC, Serefoglu EC. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. *Urology*. 2016 Aug;94:139-42. doi: 10.1016/j.urology.2016.04.036. Epub 2016 May 2. PubMed PMID: 27151339.
- 327 Yin TL, Yang J, Zhang B et al. Folic acid supplementation as adjunctive treatment premature ejaculation. *Med. Hypotheses* 2011; 76: 414-6.
- 328 Hamidi Madani A, Asadolahzade A, Mokhtari G, Shahrokhi Damavand R, Farzan A, Esmaeili S. Assessment of the efficacy of combination therapy with folic acid and tadalafil for the management of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 1146-50.
- 329 Saadat SH, Ahmadi K, Panahi Y. The effect of on-demand caffeine consumption on treating patients with premature ejaculation: a double-blind randomized clinical trial. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015; 16: 281-7.
- 330 Shinghal R, Barnes A, Mahar KM, Stier B, Giancaterino L, Condrey LD, Black L, McCallum SW. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med.* 2013 Oct;10(10):2506-17. doi: 10.1111/jsm.12272. Epub 2013 Aug 12. PubMed PMID: 23937679.
- 331 Clément P, Bernabé J, Compagnie S, et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol* 2013;169:1477-85.
- 332 McMahon C, Althof S, Rosen R, Giuliano F, Miner M, Osterloh IH, Muirhead GJ, Harty B. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med.* 2019 Aug;16(8):1178-1187. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.05.016. PubMed PMID: 31351659.
- 333 Althof S, Osterloh IH, Muirhead GJ, George K, Girard N. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Fails to Prolong Intravaginal Ejaculatory Latency in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb trial (PEDRIX). *J Sex Med.* 2019 Aug;16(8):1188-1198. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.05.015. PubMed PMID: 31351660.
- 334 Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Behavioral Therapies for Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review. *Sex Med.* 2015 Sep;3(3):174-88. doi: 10.1002/sm2.65. Epub 2015 May 8. Review. PubMed PMID: 26468381; PubMed Central PMCID: PMC4599555.
- 335 Porto R, Giuliano F. L'éjaculation prématurée. *Prog Urol*, 2013, Rapports 23, 9, 647-656.
- 336 Althof SE. Psychosexual therapy for premature ejaculation. *Transl Androl Urol.* 2016 Aug;5(4):475-81. doi: 10.21037/tau.2016.05.15. Review. PubMed PMID: 27652220; PubMed Central PMCID: PMC5001981.
- 337 Marinelli S. Funzioni dell'omogeneità nel gruppo. In: Corbella S, Girelli R, Marinelli S. Gruppi omogenei. Borla, Roma, 2004.

- 338 Pavone C, Abbadessa D, Gambino G, Scaduto G, Vella M. Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. *Arch Ital Urol Androl*. 2017 Jun 30;89(2):114-119. doi: 10.4081/aiua.2017.2.114. PubMed PMID: 28679182.
- 339 Semans J.H. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956;49:353-358.
- 340 Ciocca G, Limoncin E, Mollaioli D, Gravina GL, Di Sante S, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of premature ejaculation. *Arab J Urol*. 2013 Sep;11(3):305-12. doi: 10.1016/j.aju.2013.04.011. Epub 2013 Sep 11. Review. PubMed PMID: 26558097; PubMed Central PMCID: PMC4443008.
- 341 La Pera G. Awareness and timing of pelvic floor muscle contraction, pelvic exercises and rehabilitation of pelvic floor in lifelong premature ejaculation: 5 years experience. *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2014; 86: 123–5.
- 342 Pastore AL, Palleschi G, Fuschi A, Maggioni C, Rago R, Zucchi A, Costantini E, Carbone A. Pelvic floor muscle rehabilitation for patients with lifelong premature ejaculation: a novel therapeutic approach. *Ther Adv Urol*. 2014 Jun;6(3):83-8. doi: 10.1177/1756287214523329. PubMed PMID: 24883105; PubMed Central PMCID: PMC4003840.
- 343 Lavoisier P, Roy P, Dantony E, Watrelot A, Ruggeri J, Dumoulin S. Pelvic floor muscle rehabilitation in erectile dysfunction and premature ejaculation. *Phys. Ther*. 2014; 94: 1731–43.
- 344 Gruenwald I, Serefoglu EC, Gollan T, Springer S, Meiry G, Appel B, Shechter A. Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation may be beneficial in the treatment of premature ejaculation. *Med Hypotheses*. 2017 Nov;109:181-183. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.008. Epub 2017 Oct 12. PubMed PMID: 29150283.
- 345 Niedziela D, M.A. Association des sexologues du Québec. (page consultée le 03/08/2019). Sexothérapie et approche Sexocorporelle. [en ligne]. <http://associationdessexologues.com/sexotherapie-approche-sexocorporelle/>
- 346 Dhikav V., Karmarka G., Gupta M., Anand K.S. Yoga in premature ejaculation. A comparative trial with fluoxetine. *J Sex Med* 2007;4:1726-1732.
- 347 Mamidi P, Gupta K. Efficacy of certain yogic and naturopathic procedures in premature ejaculation: A pilot study. *Int J Yoga*. 2013 Jul;6(2):118-22. doi: 10.4103/0973-6131.113408. PubMed PMID: 23930030; PubMed Central PMCID: PMC3734637.
- 348 Hawton K., Catalan J., Martin P., Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24:665-675.
- 349 De Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006;32:97-114.
- 350 Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, et al. Efficacy of Psychological Interventions for Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav* 2013;42:915-33.
- 351 Melnik T, Althof S, Atallah AN, et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD008195.
- 352 Li P, Zhu GS, Xu P, Sun LH, Wang P. Interventional effect of behaviour psychotherapy on patients with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12:717–9.
- 353 Shao X, Li J. [Clinical study on treatment of premature ejaculation with Paroxetine and behavior-therapy]. *Nan Xing Xue Za Zhi* 2008;22:18–20.
- 354 Yuan P, Dai J, Yang Y, Guo J, Liang R. [A comparative study on treatment for premature ejaculation: Citalopram used in combination with behavioral therapy versus either Citalopram or behavioral therapy alone]. *Nan Xing Xue Za Zhi* 2008; 22:35–8.
- 355 Tullii RE, Guillaux CH, Vaccari R, et al. Premature ejaculation-selective neurectomy: a new therapeutic technique-base, indications and results. *Int J Impot Res* 1994;6:109-13.
- 356 You HS. The partial neurectomy of the dorsal nerve of the penis for patient with premature ejaculation. *Korean J Androl* 2000;18:143-8.
- 357 Zhang CY, Li XH, Yuan T, et al. Regional anatomy of the dorsal penile nerve and its clinical significance. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15:130-3.
- 358 Littara A, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. A clinical study to assess the effectiveness of a hyaluronic acid-based procedure for treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2013 May;25(3):117-20. doi: 10.1038/ijir.2013.13. Epub 2013 Apr 4. PubMed PMID: 23552577; PubMed Central PMCID: PMC3655259.
- 359 Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, Shamloul R. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. *Andrologia* 2012; 44(Suppl 1): 650–3.
- 360 du Moon G, Kwak TI, Kim JJ. Glans penis augmentation using hyaluronic acid gel as an injectable filler. *World J. Mens Health*. 2015; 33: 50–61.
- 361 Jeong HG, Ahn ST, Kim JW, Seo KK, Lee DS, Uh HS, Kim JJ, Moon DG. Practice Patterns Among Korean Urologists for Glans Penis Augmentation Using Hyaluronic Acid Filler in the Management of Premature Ejaculation. *Sex Med*. 2018 Dec;6(4):297-301. doi: 10.1016/j.esxm.2018.06.005. Epub 2018 Aug 2. PubMed PMID: 30078733; PubMed Central PMCID: PMC6302150.
- 362 Alahwany A, Ragab MW, Zaghoul A, Abdallah H, Mostafa T. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. *Int J Impot Res*. 2019 Sep;31(5):348-355. doi: 10.1038/s41443-018-0104-9. Epub 2019 Jan 4. PubMed PMID: 30610210.
- 363 Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology* 1990;35:301–3.
- 364 McMahon CG: Current and Emerging Treatments for Premature Ejaculation. *Sex Med Rev*. 2015; 3(3): 183–202.
- 365 Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, Dohanich GP, Hellstrom WJ. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *J Sex Med*. 2014 Jul;11(7):1657-63. doi: 10.1111/jsm.12553. Epub 2014 Apr 29. PubMed PMID: 24774776.

- 366 Ongün Ş, Acar S, Koca P, Uzut M, Esen AA, Durmus N, Demir O. Can Botulinum-A Toxin Be Used to Delay Ejaculation: Results of an Ejaculation Model in Male Rats. *J Sex Med.* 2019 Sep;16(9):1338-1343. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.06.002. Epub 2019 Jul 2. PubMed PMID: 31277970.
- 367 Gaxiola GM, Aguilar IE, Paz GP: Method for treating premature ejaculation with a botulinum neurotoxin. USA. 2012.
- 368 Li ZT, Li YF, Zhang Y, Luo Y, Zhu T, Li K, Feng QX, Jiang J. [Injection of botulinum-A toxin into bulbospongiosus muscle for primary premature ejaculation: A preliminary clinical study]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2018 Aug;24(8):713-718. PubMed PMID: 30173431.
- 369 Senkul T, Işerl C, Şen B, Karademir K, Saraçoğlu F, Erden D. Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology.* 2004 Jan;63(1):155-8. doi: 10.1016/j.urology.2003.08.035. PubMed PMID: 14751371.
- 370 Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction? A systematic review. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 2644–57.
- 371 Tian Y, Liu W, Wang JZ, Wazir R, Yue X, Wang KJ. Effects of circumcision on male sexual functions: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Androl.* 2013; 15: 662–6.
- 372 Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological correlates of penile sexual sensation: does circumcision make a difference? *Sex. Med.* 2015; 3: 76–85.
- 373 Asadpour AA, Aslezare M, Nazari Adkani L, et al. The effects of varicocelectomy on the patients with premature ejaculation. *Nephrourol Mon* 2014;6:e15991.
- 374 Ahmed AF, Abdel-Aziz AS, Maarouf AM, et al. Impact of varicocelectomy on premature ejaculation in varicocele patients. *Andrologia* 2015;47:276-81.
- 375 Hosseini SR. Does a constriction ring alter ejaculation latency ? *BJU Int.* 2007 Sep;100(3):619-20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07004.x. Epub 2007 May 29. PubMed PMID: 17535277.
- 376 Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev.* 1998 Aug;3(4):271-80. Review. PubMed PMID: 9727088.
- 377 Eureka. (page consultée le 05/09/2019). L-5-hydroxytryptophane (5-HTP). [en ligne]. <https://eureka.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html>
- 378 Zavatti M, Zanoli P, Benelli A, Rivasi M, Baraldi C, Baraldi M. Experimental study on Satureja montana as a treatment for premature ejaculation. *J Ethnopharmacol.* 2011 Jan 27;133(2):629-33. doi: 10.1016/j.jep.2010.10.058. Epub 2010 Oct 30. PubMed PMID: 21040774.
- 379 Sansalone S, Russo GI, Mondaini N, Cantiello F, Antonini G, Cai T. A combination of tryptophan, Satureja montana, Tribulus terrestris, Phyllanthus emblica extracts is able to improve sexual quality of life in patient with premature ejaculation. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Oct 5;88(3):171-176. doi: 10.4081/aiua.2016.3.171. PubMed PMID: 27711088.
- 380 Zhu W, Du Y, Meng H, Dong Y, Li L. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris. *Chem Cent J.* 2017 Jul 11;11(1):60. doi: 10.1186/s13065-017-0289-x. PubMed PMID: 29086839.
- 381 Chen QG, Zeng YS, Qu ZQ, Tang JY, Qin YJ, Chung P, Wong R and Hägg U: The effects of Rhodiola rosea extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine* 16: 830-838, 2009.
- 382 Hung SK, Perry R and Ernst E: The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: A systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine* 18: 235-244, 2011.
- 383 Cai T, Verze P, Massenio P, Tiscione D, Malossini G, Cormio L, Carrieri G, Mirone V. *Rhodiola rosea*, folic acid, zinc and biotin (EndEP[®]) is able to improve ejaculatory control in patients affected by lifelong premature ejaculation: Results from a phase I-II study. *Exp Ther Med.* 2016 Oct;12(4):2083-2087. doi: 10.3892/etm.2016.3595. Epub 2016 Aug 12. PubMed PMID: 27698696; PubMed Central PMCID: PMC5038509.
- 384 Eureka. (page consultée le 05/09/2019). Houblon. [en ligne]. <https://eureka.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/houblon-humulus-lupulus.html#ezV5qXdbpUgr7xiT.99>
- 385 Homeophyto.com. (page consultée le 06/09/2019). Difficultés sexuelles au masculin, apport de l'homéopathie. [en ligne]. <https://www.homeophyto.com/homeopathie-et-difficultes-sexuelles-au-masculin>
- 386 Tsai MY, Liu CT, Chang CC, Chen SY, Huang ST. Overview of the relevant literature on the possible role of acupuncture in treating male sexual dysfunction. *Acupunct. Med.* 2014; 32: 406–10.
- 387 Sunay D, Sunay M, Aydo_gmus_Y et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur. Urol.* 2011; 59: 765–71.
- 388 Chen ZX. Control study on acupuncture and medication for treatment of primary simple premature ejaculation. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009; 29: 13–5.
- 389 Li T, Tan Y, Xie ZP et al. Clinical efficacy of Paroxetine combined with mid-frequency electrical pulse acupoint stimulation for premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015; 21: 921–4.
- 390 Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Ren S, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Complementary and Alternative Medicine for Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review. *Sex Med.* 2017 Mar;5(1):e1-e18. doi: 10.1016/j.esxm.2016.08.002. Epub 2016 Dec 29. Review. PubMed PMID: 28041925; PubMed Central PMCID: PMC5302385.
- 391 Song GH, Halmurat U, Geng JC, et al. Clinical study on the treatment of premature ejaculation by Uighur medicine gu-jing-mai-si-ha tablet. *Chin J Integr Med* 2007;13:185-189.
- 392 Li JX, Lu QG. Efficacy of Qilin pills combined with sertraline in the treatment of secondary non-consolidated kidney qi premature ejaculation. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2015; 21:443-446.
- 393 Xu G, Jiang HW, Fang J, et al. An improved dosage regimen of sertraline hydrochloride in the treatment for premature ejaculation: an 8-week, single-blind, randomized controlled study followed by a 4-week, open-label extension study. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:84-90.

- 394 Sun Z, Wang Y, Chen L, et al. Clinical study on treatment of premature ejaculation with fluoxetine hydrochloride and tamsulosin. *Chinese J Androl* 2010;24:43-45.
- 395 Kulkarni PV, Chandola H. Evaluation of stambhanakaraka yoga and counseling in the management of shukragata vata (premature ejaculation). *Ayu* 2013;34:42-48.
- 396 Fregly MJ, Sumners C, Cade JR. Effect of chronic dietary treatment with L-tryptophan on the maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1989 Jun;67(6):656-62.
- 397 Leathwood PD, Fernstrom JD. Effect of an oral tryptophan/carbohydrate load on tryptophan, large neutral amino acid, and serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in monkey brain. *J Neural Transm Gen Sect.* 1990;79(1-2):25-34. PMID: 1688706
- 398 Segura R, Ventura JL. Effect of L-tryptophan supplementation on exercise performance. *Int J Sports Med.* 1988 Oct;9(5):301-5. PMID: 3246461
- 399 Hudson C, Hudson SP, Hecht T, MacKenzie J. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia. *Nutr Neurosci.* 2005 Apr;8(2):121-7. PMID: 16053244
- 400 Markus CR, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Nov;201(1):107-14. doi: 10.1007/s00213-008-1254-0. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18648776
- 401 Moskowitz DS, Pinard G, Zuroff DC, Annable L, Young SN. The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Aug;25(2):277-89.
- 402 Thorleifsdóttir B, Björnsson JK, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Effects of L-tryptophan on daytime arousal. *Neuropsychobiology.* 1989;21(3):170-6. PMID: 2615932
- 403 AFSSA. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. 2007. [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Proteines.pdf>
- 404 Bulut S. Sağlıkta sosyal bir belirleyici; fiziksel aktivite. *Türk Hij Den Biyol Derg,* 2013;70: 205-14.
- 405 Simon N, Young. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:395.
- 406 Aloosh M, Hassani M, Nikoobakht MR. Seminal Plasma Magnesium and Premature Ejaculation: A case-control study. *Br J Urol* 2006;98: 402-4.
- 407 Yildiz Y, Kilinc MF, Doluoglu OG. Is There Any Association Between Regular Physical Activity and Ejaculation Time?. *Urol J.* 2018 Sep 26;15(5):285-289. doi: 10.22037/uj.v0i0.4031. PubMed PMID: 29681052.
- 408 HAS. Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation. 2007.
- 409 Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation: a sex therapist's perspective. *J Sex Med.* 2006 Nov;3(6):1004-1012. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00238.x. Review. PMID: 17100933.
- 410 Opinionway. Ejaculation précoce il est temps d'en parler... 2013. [en ligne]. <https://www.opinionway.com/fr/sondage-d-opinion/sondages-publies/ejaculation-precoce-il-est-temps-d-en-parler-pour-les-laboratoires-menarini/download.html>
- 411 IFOP. CINQ MINUTES DOUCHE COMPRISE... LES HOMMES ET L'ÉJACULATION PRÉCOCE : COMMENT JOUER LES PROLONGATIONS ?. Octobre 2019. [en ligne]. <https://www.ifop.com/publication/cinq-minutes-douche-compriese-les-hommes-et-lejaculation-precoce-comment-jouer-les-prolongations/>
- 412 Kaynak Y, Kaya C, Aykaç A. YouTube as a source of premature ejaculation. *Rev Int Androl.* 2019 Apr 15;. doi: 10.1016/j.androl.2018.12.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31000448.
- 413 Ejaculation précoce : Spot TV garderlecontrole.fr. 2013. [en ligne]. http://www.youtube.com/embed/FCyJJQFECKE?autoplay=1&wmode=opaque&cc_load_policy=0&iv_load_policy=3&rel=0&showinfo=0&autohide=1
- 414 Revue Prescrire®. Éjaculation précoce : pas de dapoxétine (Priligy®). 01/05/2013. [en ligne]. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48533/0/NewsDetails.aspx>

ANNEXES

Annexe 1 : Historique des définitions de l'EP (1970-2008)^{*32}

Table 1 Definitions of premature ejaculation (PE)

Year	Source	Definition
1970	Masters and Johnson	The Foundation considers a man a premature ejaculator if he cannot control his ejaculatory process for a sufficient length of time during intravaginal containment to satisfy his partner in at least 50% of their coital connections.
1980	DSM-III	Ejaculation that occurs before the individual wishes it, because of recurrent and persistent absence of reasonable voluntary control of ejaculation and orgasm during sexual activity
1994	<i>International Statistical Classification of Disease</i> , 10th edition (ICD-10)	For individuals who meet the general criteria for sexual dysfunction, the inability to control ejaculation sufficiently for both partners to enjoy sexual interaction, manifest as either the occurrence of ejaculation before or very soon after the beginning of intercourse (if a time limit is required, before or within 15 s) or the occurrence of ejaculation in the absence of sufficient erection to make intercourse possible. The problem is not the result of prolonged absence from sexual activity.
2000	DSM-IV-TR	Persistent or recurrent ejaculation with minimal sexual stimulation, before, on, or shortly after penetration and before the person wishes it. The condition must also cause marked distress or interpersonal difficulty and cannot be due exclusively to the direct effects of a substance.
2001	European Association of Urology. Guidelines on Disorders of Ejaculation	The inability to control ejaculation for a 'sufficient' length of time before vaginal penetration. It does not involve any impairment of fertility, when intravaginal ejaculation occurs.
2003	Metz and McCarthy	The man does not have voluntary, conscious control, or the ability to choose in most encounters when to ejaculate.
2004	International Consultation on Urological Diseases	Persistent or recurrent ejaculation with minimal stimulation before, on, or shortly after penetration, and before the person wishes it, over which the sufferer has little or no voluntary control, which causes the sufferer and/or his partner bother or distress.
2004	American Urological Association Guideline on the Pharmacologic Management of Premature Ejaculation	Ejaculation that occurs sooner than desired, either before or shortly after penetration, causing distress to either one or both partners.
2005	Waldinger <i>et al.</i>	Men with an IELT of less than 1 min have 'definite' PE whereas men with IELTs between 1 and 1.5 min have 'probable' PE. In addition, an additional grading of severity of PE should be defined in terms of associated psychological problems.
2008	International Society of Sexual Medicine	A male sexual dysfunction characterized by ejaculation that always or nearly always occurs prior to or within 1 min of vaginal penetration, and the inability to delay ejaculation on all or nearly all vaginal penetrations, and negative personal consequences, such as distress, bother, frustration and/or the avoidance of sexual intimacy.

This table was modified from McMahon.¹¹⁴

Abbreviation: DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; IELT, intravaginal ejaculation latency time.

Annexe 2 : Définitions de l'EP depuis 2008^{*35}

Table 1 Recent definitions of PE

Authority or body	Definition
International Society of Sexual Medicine (ISSM) 2014 (2)	Ejaculation that always or nearly always occurs prior to or within about 1 minute of vaginal penetration from the first sexual experience (lifelong PE) or a clinically significant and bothersome reduction in latency time, often to about 3 minutes or less (acquired PE) The inability to delay ejaculation on all or nearly all vaginal penetrations Negative personal consequences, such as distress, bother, frustration, and/or the avoidance of sexual intimacy
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 th Edition (DSM-V) (7)	A persistent or recurrent pattern of ejaculation occurring during partnered sexual activity within approximately 1 minute following vaginal penetration and before the individual wishes it ... The symptom ... must have been present for at least 6 months and must be experienced on almost all or all (approximately 75–100%) occasions of sexual activity (in identified situational contexts or, if generalized, in all contexts). The symptoms ... cause clinically significant distress in the individual” and “The sexual dysfunction is not better explained by a nonsexual mental disorder or as a consequence of severe relationship distress or other significant stressors and is not attributable to the effects of a substance/medication or another medical condition
International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems 10 th Revision (ICD-10) 2016 (8)	The inability to control ejaculation sufficiently for both partners to enjoy sexual interaction

PE, premature ejaculation.

Annexe 3 : Taux de prévalence de l'EP^{*46}

Date	Authors	Method of data collection	Method of recruitment	Operational criteria	Prevalence rate (%)	Number of men
1998	Dunn <i>et al.</i> (3)	Mail	General practice registers – random stratification	Having difficulty with ejaculating prematurely	14 (past 3 mo) 31 (lifetime)	617 618
1999	Laumann <i>et al.</i> (NHSL) (4)	Interview	NA	Climaxing/ejaculating too rapidly during the past 12 months	31	1,410
2002	Fugt-Meyer and Fugt-Meyer (5)	Interview	Population register	NA	9	1,475
2004	Rowland <i>et al.</i> (6)	Mailed questionnaire	Internet panel	DSM IV	16.3	1,158
2004	No lazzo <i>et al.</i> (7)	Interview	Invitation to outpatient clinic	Ejaculating fast or prematurely	28.3	2,456
2005	Laumann <i>et al.</i> (GSSAB) (8)	Telephone-personal interview/mailed questionnaires	Random (systematic) sampling	Reaching climax too quickly during the past 12 months	23.75 (4.26% frequently)	13,618
2005	Basile Fasolo <i>et al.</i> (9)	Clinician-based	Invitation to outpatient clinic	DSM IV	21.2	12,558
2006	Ilhofer and Bajic (10)	Interview	Stratified sampling	Often ejaculating in less than 2 minutes	9.5	601
2007	Porst <i>et al.</i> (PEPA) (11)	Web-based survey Self-report	Internet panel	Control over ejaculation, distress	22.7	12,133
2008	Shindel <i>et al.</i> (12)	Questionnaire	Male partners of infertile couples under evaluation	Self-report premature ejaculation	50	73
2009	Brock <i>et al.</i> (13)	telephone interview	Web-based survey	DSM III	16	3,816
				Control	26	
				Distress	27	
2010	Traeen and Stigum (14)	Mailed questionnaire + internet	Web interview + randomization	NA	27	11,746+1,671
2010	Son <i>et al.</i> (15)	Questionnaire	Internet panel (younger than 60)	DSM IV	18.3	600
2010	Amidu <i>et al.</i> (16)	Questionnaire	NA	NA	64.7	255
2010	Liang <i>et al.</i> (17)	NA	NA	ISSM	15.3	1,127

Date	Authors	Method of data collection	Method of recruitment	Operational criteria	Prevalence rate (%)	Number of men
2010	Park et al. (18)	Mailed questionnaire	Stratified sampling	Suffering from PE	27.5	2,037
2011	Vakalopoulos et al. (19)	One-on-one survey	Population based cohort	EED	59.43	522
2010	Hirshfeld et al. (20)	Web-based survey	Online advertisement in the United States and Canada	ISSM lifelong PE	17.7	7,001
2011	Christensen et al. (21)	Interview + questionnaire	Population register (random)	NA	7	5,552
2011	Serefogluer et al. (22)	Interview	Stratified sampling	Complaining about ejaculating prematurely	20.0	2,593
2011	Son et al. (23)	Questionnaire	Internet panel	Estimated IELT \leq 5 min, inability to control ejaculation, distress	10.5	334
2011	Tang and Khoo (24)	Interview	Primary care setting	PEDT \geq 9	40.6	207
2012	Miaton et al. (25)	Mailed questionnaire	Convenience sampling (18-25 years old)	Control over ejaculation; distress	11.4	2,507
2012	Shaeer and Shaeer (26)	Web-based survey	Online advertisement in Arabic countries	Ejaculate before the person wishes to ejaculate at least sometimes	83.7	804
2012	Shindel et al. (27)	Web-based survey	Online advertisement targeted to MSM + distribution of invitation to organizations catering to MSM	PEDT \geq 9	8-12	1,769
2012	McMahon et al. (28)	Computer assisted interviewing, online, or in-person self-completed	NA	PEDT \geq 11	16	4,997
2012	Lotti et al. (29)	Interview	Men seeking medical care for infertility	Self-reported (always/nearly-always)	13	244
2013	Zhang et al. (30)	Interview	Random stratified sample of married men aged 30-60	Self-reported premature ejaculation	15.6	728
					4.7	

Date	Authors	Method of data collection	Method of recruitment	Operational criteria	Prevalence rate (%)	Number of men
2013	Lee <i>et al.</i> (31)	Interview	Stratified random sampling	PEDT ≥ 11 Self-reported IELT <1 min	11.3 19.5 3	2,081 1,035
2013	Gao <i>et al.</i> (32)	Interview	Random stratified sample of monogamous heterosexual men in China	Self-reported premature ejaculation	25.8	3,016
2013	Hwang <i>et al.</i> (33)	Survey of married couples	Married heterosexual couples in Korea	Estimated IELT <2 minutes PEDT ≥ 11	21.7 12.1	290
2013	Vansintjean <i>et al.</i> (34)	Web-based survey	Online and flyer advertisements to Belgian men who have sex with men (only HIV+ men in this study)	IPE score $\leq 50\%$ of total possible IPE score $\leq 66\%$ of total possible	4 18	72
2013	Gao <i>et al.</i> (35)	Interview	Men seeking medical care for infertility	PEDT ≥ 11	7.08	1,468
2013	Shaeer (36)	Web-based survey	Healthy volunteers English-speaking male web surfers in the USA via paid advertising on Facebook [®]	ISSM definition PEDT Self-report	3.82 6.3 49.6 77.6	942 1,133
2014	Mo <i>et al.</i> (37)	NA	Chronic prostatitis patients	IELT <2 min	30	600
2014	Aksoy <i>et al.</i> (38)	Mailed questionnaire	-	Control over ejaculation, distress	10.9	3,695
2014	Song <i>et al.</i> (39)	Web-based survey	population-based sample of males aged 20-59 years	PEDT ≥ 11	14.6	443
2014	O'Sullivan <i>et al.</i> (40)	Web-based survey	Adolescents aged 16-21	PEDT ≥ 11	13.2	114

Annexe 4 : Questionnaires validés comme outils diagnostiques^{*54}

Index of Premature Ejaculation (IPE)

These questions ask about the effects your sexual problems have had on your sex life over the past four weeks. Please answer the following questions as honestly and clearly as possible. In answering these questions, the following definitions apply:

- *Sexual intercourse* is defined as vaginal penetration (you entered your partner).
- *Ejaculation*: the ejection of semen from the penis.
- *Control*: ejaculating when you are ready
- *Distress*: meaning how frustrated, disappointed, or bothered you are by your premature ejaculation

Mark only one box per question.

1) *Over the past four weeks*, when you had sexual intercourse, how often did you have control over when you ejaculated?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Almost always or always
- More than half the time
- About half the time
- Less than half the time
- Almost never or never

2) *Over the past four weeks*, when you had sexual intercourse, how much confidence did you have over when you ejaculated?

- No sexual intercourse (not applicable)
- High confidence
- Moderately high confidence
- Neither high nor low confidence
- Moderately low confidence
- Low confidence

3) *Over the past four weeks*, when you had sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Almost always or always
- More than half the time
- About half the time
- Less than half the time
- Almost never or never

4) *Over the past four weeks*, when you had sexual intercourse, how satisfied were you with your sense of control over when you ejaculated?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Very satisfied
- Somewhat satisfied
- Neither satisfied nor dissatisfied
- Somewhat dissatisfied
- Very dissatisfied

5) *Over the past four weeks*, when you had sexual intercourse, how satisfied were you with the length of intercourse before ejaculation?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Very satisfied
- Somewhat satisfied
- Neither satisfied nor dissatisfied
- Somewhat dissatisfied
- Very dissatisfied

6) *Over the past four weeks*, how satisfied have you been with your sex life overall?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Very satisfied
- Somewhat satisfied
- Neither satisfied nor dissatisfied
- Somewhat dissatisfied
- Very dissatisfied

7) *Over the past four weeks*, how satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?

- No sexual intercourse (not applicable)
- Very satisfied
- Somewhat satisfied
- Neither satisfied nor dissatisfied
- Somewhat dissatisfied
- Very dissatisfied

8) *Over the past four weeks, how much pleasure has sexual intercourse given you?*

- No sexual intercourse (not applicable)
- Nigh pleasure
- Moderate high pleasure
- Neither high nor low pleasure
- Moderately low pleasure
- Low pleasure

9) *Over the past four weeks, how distressed (frustrated) were you by how long you lasted before you ejaculated?*

- No sexual intercourse (not applicable)
- Extremely distressed
- Very distressed
- Moderately distressed
- Slightly distressed
- Not at all distressed

10) *Over the past four weeks, how distressed (frustrated) have you been about your control over ejaculation?*

- No sexual intercourse (not applicable)
- Extremely distressed
- Very distressed
- Moderately distressed
- Slightly distressed
- Not at all distressed

Premature Ejaculation Profile (PEP Items)

Over the past month, was your control over ejaculation during sexual intercourse:

- Very poor Poor Fair Good Very good

Over the past month, was your satisfaction with sexual intercourse:

- Very poor Poor Fair Good Very good

Over the past month, how distressed were you by how fast you ejaculated during sexual intercourse?

- Not at all A little Moderately Quite a bit Extremely

Over the past month, to what extent did how fast you ejaculated during sexual intercourse cause difficulty in your relationship with your partner?

- Not at all A little Moderately Quite a bit Extremely

Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT)

Patient Instructions

This next questionnaire to help identify men who may have a problem with ejaculating too soon during sexual activity. Even if you do not have difficulties, please answer all the questions:

Please mark X in the box that best represented your answer for each of the questions below.

Please mark only one box for each question.

While your experiences may change from time to time, please report your general experiences with intercourse.

Definition: Ejaculation here refers to ejaculation (release of semen) after penetration (when your penis enters your partner)

	Not difficult at all	Somewhat difficult	Moderately difficult	Very difficult	Extremely difficult
(1) How difficult is it for you to delay ejaculation?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Almost never or never 0%	Less than half the time 25%	About half the time 50%	More than half the time 75%	Almost always or always 100%
(2) Do you ejaculate before you wish?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
(3) Do you ejaculate with very little stimulation?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
(4) Do you feel frustrated because of ejaculating before you want to?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
(5) How concerned are you that your time to ejaculation leaves your partner sexually unfulfilled?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Annexe 5 : Coexistence de l'EP et de la dysfonction érectile^{*145}

Author	n	PE definition	ED definition	Findings
Porst (33)	12,133 internet survey	Self-reported low/absent control over ejaculation that bothered the respondent and/or the sexual partner	Self-reported	ED prevalence: in men with PE =31.9%; in men without PE =11.8%
Fugl-Meyer (75)	1,475 community-based survey	Self-reported ejaculation shortly after penetration	Self-reported	PE in 23% of patients with ED
Corona (72)	882 sexual health clinic	Reported IELT <1 minute	SIEDY	20.9% had ED and PE; 5% had only PE
Basile Fasolo (39)	12,558 urology/andrology clinic	Self-reported, as per DSM-IV	Self-reported dissatisfaction with erections	OR for ED: lifelong PE: 2.5; acquired PE: 9.6
el-Sakka (76)	1,680 ED clinic	Lack of control with ejaculation shortly after penetration	EFD-IIEF	PE prevalence: overall: 45%; in men with mild ED: 29%; in men with severe ED: 52%

ED, erectile dysfunction; PE, premature ejaculation; IELT, intravaginal ejaculatory latency time; SIEDY, structured interview on erectile dysfunction; EFD-IIEF, erectile function domain of the international index of erectile function.

Annexe 6 : Tableau des effets indésirables de la Dapoxétine et leur fréquence*208

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (>1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Affections psychiatriques		Anxiété, agitation, impatience, insomnie, rêves anormaux, diminution de la libido	Dépression, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, nervosité, indifférence, apathie, état confusionnel, désorientation, pensées anormales, hypervigilance, troubles du sommeil, insomnie initiale, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, bruxisme, perte de la libido, anorgasmie	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées	Somnolence, troubles de l'attention, tremblements, paresthésie	Syncope, syncope vaso-vagale, vertiges posturaux, akathisie, dysgueusie, hypersomnie, léthargie, sédation, niveau de conscience diminué	Vertiges d'effort, endormissement soudain
Affections oculaires		Vision trouble	Mydriase (voir rubrique 4.4), douleur oculaire, trouble visuel	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes	Vertiges	
Affections cardiaques			Arrêt sinusal, bradycardie sinusale, tachycardie	
Affections vasculaires		Flush	Hypotension, hypertension systolique, bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion sinusale, bâillements		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhées, vomissements, constipation, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, flatulences, gêne au niveau de l'estomac, distension abdominale, sécheresse buccale	Gêne abdominale, gêne épigastrique	Besoin urgent de déféquer
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose	Prurit, sueurs froides	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile	Echec de l'éjaculation, trouble orgasmique masculin, paresthésie génitale masculine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, irritabilité	Asthénie, sensation de chaleur, sensation d'énerverment, sensation d'être anormal, sensation d'ivresse	
Investigations		Augmentation de la tension artérielle	Augmentation du rythme cardiaque, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle orthostatique	

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml spray cutané, solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 150 mg de lidocaïne et 50 mg de prilocaïne.
Chaque pulvérisation délivre 50 microlitres contenant 7,5 mg de lidocaïne et 2,5 mg de prilocaïne.
Chaque flacon pulvérisateur de 6,5 ml délivre au minimum 20 doses.
Chaque flacon pulvérisateur de 5 ml délivre au minimum 12 doses.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Spray cutané, solution

Solution incolore à jaune pâle

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fortacin est indiqué dans le traitement de l'éjaculation précoce primaire chez l'homme adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 3 pulvérisations appliquées de façon à couvrir le gland du pénis. Chaque dose contient au total 22,5 mg de lidocaïne et 7,5 mg de prilocaïne par application (1 dose est égale à 3 pulvérisations).
3 doses au maximum sur 24 heures, espacées d'au moins 4 heures.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Il existe des données limitées concernant l'efficacité et la sécurité de Fortacin chez les patients de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale; cependant, étant donné son mode d'administration et sa très faible absorption systémique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique; cependant, étant donné son mode d'administration et sa très faible absorption systémique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation de Fortacin chez la population pédiatrique n'est pas pertinente au regard de l'indication du traitement de l'éjaculation précoce primaire chez l'homme adulte.

Mode d'administration

Usage cutané.

Fortacin est indiqué uniquement pour une application sur le gland du pénis.

Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être brièvement agité, puis amorcé par trois pulvérisations en l'air.

Avant chaque utilisation ultérieure, il doit être brièvement agité, puis réamorcé par une pulvérisation.

Il faut dégager entièrement le prépuce de l'extrémité du pénis. En tenant le flacon vertical (valve vers le haut), une dose (3 pulvérisations) de Fortacin doit être appliquée sur toute l'extrémité du pénis, en couvrant un tiers de la surface à chaque pulvérisation. Il faut attendre 5 minutes, puis essuyer l'excédent de solution avant le rapport sexuel.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité du patient ou de leur partenaire aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients ou leur partenaire ayant des antécédents connus de sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladies associées à l'anémie

Les patients ou leur partenaire présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou une méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont plus susceptibles de développer une méthémoglobinémie médicamenteuse (voir rubrique 4.5).

Bien que la disponibilité systémique de la prilocaïne par absorption cutanée de Fortacin soit faible, la prudence est recommandée chez les patients souffrant d'anémie ou de méthémoglobinémie congénitale ou acquise, ainsi que chez les patients prenant un traitement concomitant connu pour induire ces maladies.

Interactions

Les patients prenant des médicaments anti-arythmiques de classe III (p. ex. de l'amiodarone) doivent être traités avec précaution.

Hypersensibilités

Les patients allergiques aux dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (procaine, tétracaine, benzocaïne, etc.) n'ont pas présenté de sensibilité croisée avec la lidocaïne et/ou la prilocaïne; cependant, Fortacin doit être utilisé avec prudence lorsque les patients (ou leur partenaire) ont des antécédents de sensibilités à des médicaments, en particulier lorsque le médicament étiologique est incertain.

Précautions d'emploi

Il convient de veiller à ce que Fortacin n'entre pas en contact avec les yeux, car il peut provoquer une irritation oculaire. Par ailleurs, la perte des réflexes de protection peut favoriser une irritation cornéenne et une éventuelle abrasion. L'absorption de Fortacin par les tissus conjonctivaux n'a pas été déterminée. En cas de contact oculaire, rincez l'œil immédiatement avec de l'eau ou une solution de chlorure de sodium et protégez-le jusqu'au retour des sensations.

Fortacin pulvérisé sur des muqueuses des patients ou de leur partenaire, telles que la bouche, le nez ou la gorge, ou transféré sur les parties génitales de la femme ou la muqueuse anale, peut être absorbé et produire un engourdissement ou une anesthésie locale temporaires. Cette hypoesthésie peut masquer les sensations douloureuses normales et par conséquent augmenter les dangers de blessures localisées.

Fortacin pulvérisé sur une membrane tympanique présentant des lésions peut provoquer une ototoxicité de l'oreille moyenne.

Une détérioration a été observée en cas d'utilisation de Fortacin avec des préservatifs féminins et masculins à base de polyuréthane.

Le taux de dysfonction érectile et d'hypoesthésie génitale masculine peut être plus élevé lors de l'utilisation de Fortacin avec des préservatifs masculins.

En raison du risque de transfert à leur partenaire, les patients souhaitant concevoir doivent soit éviter d'utiliser Fortacin, soit, s'il est indispensable pour la pénétration, laver le gland du pénis le plus soigneusement possible 5 minutes après l'application du spray, mais avant le rapport sexuel (voir rubrique 4.6).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en raison de leur impossibilité de métaboliser normalement les anesthésiques locaux, ont un risque plus élevé de présenter des concentrations plasmatiques toxiques de lidocaïne et de prilocaïne (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La méthémoglobinémie peut être accentuée chez les patients prenant déjà des médicaments connus pour induire cette maladie, par exemple les substances suivantes: sulfamides, acétanilide, colorants à base d'aniline, benzocaïne, chloroquine, dapsone, métoclopramide, naphthalène, nitrates et nitrites, nitrofurantoïne, nitroglycérine, nitroprussiate, pamaquine, acide para-aminosalicylique, phénobarbital, phénytoïne, primaquine et quinine (voir rubrique 4.4).

Le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être pris en considération lorsque de fortes doses de Fortacin sont appliquées chez des patients utilisant déjà d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments structurellement apparentés, par exemple des anti-arythmiques de classe I comme la mexilétine.

Aucune étude spécifique d'interactions entre la lidocaïne/prilocaïne et des médicaments anti-arythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) n'a été réalisée, mais il est conseillé de faire preuve de prudence (voir également la rubrique 4.4).

Les médicaments qui diminuent la clairance de la lidocaïne (p. ex. la cimétidine ou les bêta-bloquants) peuvent conduire à des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques, lorsque la lidocaïne est administrée par voie intraveineuse à de fortes doses répétées sur une période de temps prolongée (30 heures).

Des études *in vitro* d'interactions avec des antifongiques topiques (clotrimazole, éconazole, imidazole, nystatine, miconazole, kétoconazole), des médicaments antibactériens (clindamycine, métronidazole) et des antiviraux (aciclovir) n'ont montré aucun effet sur l'activité antimicrobienne.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fortacin n'est pas indiqué pour une utilisation chez les femmes. Cependant, les partenaires féminines des hommes traités par Fortacin peuvent être exposées dans une certaine mesure.

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

Les patients souhaitant concevoir doivent soit éviter d'utiliser Fortacin, soit, s'il est indispensable pour la pénétration, laver le gland du pénis le plus soigneusement possible avant le rapport sexuel.

Grossesse

Il n'y a pas ou seulement peu de données sur l'utilisation de la lidocaïne et de la prilocaïne chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux n'ont démontré aucune toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fortacin pendant la grossesse, sauf si des mesures de contraception masculine assurant une barrière efficace sont prises pour éviter une exposition potentielle du fœtus.

Allaitement

La lidocaïne et la prilocaïne sont excrétées dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de Fortacin, il n'est attendu aucun effet chez les nouveau-nés et les nourrissons allaités, dû à un transfert du principe actif du patient masculin à sa partenaire féminine.

Fertilité

Il n'existe pas de données appropriées sur l'effet de l'utilisation de la lidocaïne et de la prilocaïne sur la fertilité humaine. Une étude menée chez le rat a montré que Fortacin entraînait une réduction de la mobilité des spermatozoïdes. Ce médicament peut diminuer la possibilité de grossesse, mais ne doit pas être utilisé comme contraceptif.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fortacin n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de ce médicament chez les patients masculins étaient des effets locaux d'hypoesthésie génitale (4,5 %) et de dysfonction érectile (4,4 %). Ces effets indésirables ont entraîné une interruption du traitement chez 0,2 % et 0,5 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de ce médicament chez les partenaires féminines étaient une sensation de brûlure vulvovaginale (3,9 %) et une hypoesthésie génitale (1,0 %). La gêne vulvovaginale ou la sensation de brûlure a conduit à l'interruption du traitement chez 0,3 % des sujets.

Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence.

Effets indésirables chez les hommes ayant appliqué le traitement sur le gland du pénis		
Système de classe d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	peu fréquent	orgasme anormal
Affections du système nerveux	peu fréquent	céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	irritation de la gorge
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquent	irritation cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein	fréquent	hypoesthésie génitale chez l'homme, dysfonction érectile, sensation de brûlure génitale
	peu fréquent	érythème génital, anéjaculation, paresthésie génitale chez l'homme, douleurs du pénis, troubles péniens, prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	peu fréquent	fièvre

Effets indésirables chez les partenaires féminines		
Système de classe d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	peu fréquent	candidose vaginale
Affections du système nerveux	peu fréquent	céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	peu fréquent	gêne anorectale, paresthésie orale
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	fréquent	sensation de brûlure vulvogénitale, hypoesthésie
	peu fréquent	gêne vulvovaginale, douleur vaginale, prurit vulvovaginal

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Fortacin étant utilisé en application topique sur le gland du pénis, le risque de surdosage est faible.

La prilocaïne à hautes doses peut entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine, en particulier lors d'une utilisation concomitante d'agents induisant la formation de méthémoglobine (p. ex. des sulfamides). Une méthémoglobinémie cliniquement importante doit être traitée par une injection intraveineuse lente de chlorure de méthylthioninium.

En cas de survenue d'autres symptômes de toxicité systémique, il est attendu que les signes observés soient de même nature que ceux qui apparaissent après administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies. La toxicité des anesthésiques locaux se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux et, dans les cas sévères, du système nerveux central, ainsi que par une dépression cardiovasculaire.

Les symptômes neurologiques sévères (convulsions, dépression du SNC) doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique par assistance respiratoire et administration de médicaments anti-convulsivants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anesthésiques, amides, code ATC: N01BB20

Mécanisme d'action

Fortacin produit une anesthésie topique du gland du pénis. Les principes actifs lidocaïne et prilocaïne bloquent la transmission des influx nerveux dans le gland du pénis, réduisant ainsi sa sensibilité. Cela se traduit par une prolongation du temps de latence de l'éjaculation sans affecter la sensation de l'éjaculation.

Effets pharmacodynamiques

Les essais cliniques ont montré que Fortacin augmente le temps de latence de l'éjaculation intravaginale (IELT), augmente le contrôle de l'éjaculation et diminue les sentiments de souffrance chez les patients ayant des éjaculations précoces telles que mesurées par l'indice d'éjaculation précoce (IPE). Le médicament agit rapidement et est efficace dans les 5 minutes suivant son application. Il a été démontré que l'efficacité du médicament persiste dans le temps après des utilisations répétées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Fortacin a été démontrée dans deux études multicentriques, multinationales, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo, toutes deux suivies d'une phase ouverte. Les hommes répondant aux critères établis par l'ISSM (*International Society for Sexual Medicine*) pour l'éjaculation précoce (EP), qui présentaient avant traitement des valeurs de l'IELT \leq 1 minute pour au moins 2 des 3 premiers rapports sexuels pendant la sélection, étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude.

L'efficacité de Fortacin dans le traitement de l'EP a été évaluée en mesurant l'IELT et les co-critères principaux d'évaluation du contrôle de l'éjaculation, de la satisfaction sexuelle et de la souffrance, mesurés à l'aide de l'IPE. Au cours des 3 mois de la phase de traitement en double aveugle, la moyenne géométrique de l'IELT avait augmenté de 0,58 à 3,17 minutes dans le groupe Fortacin et de 0,56 à 0,94 minute dans le groupe placebo.

85,2 % des sujets du groupe Fortacin ont atteint un IELT moyen > 1 minute au cours des 3 mois de traitement, tandis que 46,4 % des sujets du groupe placebo présentaient un IELT moyen > 1 minute. 66,2 % des sujets sous Fortacin et 18,8 % des sujets sous placebo ont atteint un IELT moyen > 2 minutes.

Les augmentations cliniquement significatives de l'IELT s'accompagnaient de différences importantes dans les scores de l'IPE ($p < 0,0001$). Les variations moyennes des scores ajustés (Fortacin vs. placebo) au troisième mois étaient de 8,2 vs. 2,2 pour le score de contrôle de l'éjaculation, 7,2 vs. 1,9 pour le score de satisfaction sexuelle et 3,7 vs. 1,1 pour le score de souffrance.

Chez les sujets traités par Fortacin, les scores de l'IELT et de l'IPE avaient augmenté au premier point de mesure. Les scores de l'IELT et de l'IPE ont tous deux continué à augmenter légèrement pendant le reste de la phase en double aveugle. Les changements positifs des scores en matière d'IELT et d'IPE se sont maintenus pendant la phase ouverte de traitement.

Lors de chacune des trois évaluations mensuelles, tous les sujets ont rempli un questionnaire pour établir le profil d'éjaculation précoce (PEP), concernant la perception du contrôle de l'éjaculation, la souffrance personnelle liée à l'éjaculation, la satisfaction apportée par les rapports sexuels et les difficultés interpersonnelles liées à l'éjaculation. Les scores du PEP étaient améliorés de la même façon que les scores de l'IELT et de l'IPE. Pour l'ensemble des trois évaluations mensuelles réalisées chez les sujets, il a été observé une différence significative entre Fortacin et le placebo ($p < 0,0001$). Les partenaires ont rempli le questionnaire du PEP au troisième mois. Il y avait également une différence significative par rapport au placebo dans tous les domaines pour les réponses des partenaires ($p < 0,0001$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fortacin dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'éjaculation précoce primitive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les taux plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne chez les sujets masculins et féminins étaient inférieurs au seuil de toxicité (5000 ng/ml). Des volontaires masculins présentaient des concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne inférieures à 4 % des concentrations toxiques, et de prilocaïne inférieures à 0,4 % des concentrations toxiques, après application de doses répétées. Des femmes volontaires ayant reçu une application des doses répétées directement sur le col de l'utérus et le vagin jusqu'à cinq fois la dose recommandée pour le partenaire masculin, présentaient des concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne inférieures à 8 % des concentrations toxiques, et de prilocaïne inférieures à 1 % des concentrations toxiques.

L'exposition systémique à la lidocaïne et à la prilocaïne, ainsi qu'à leurs métabolites (respectivement la 2,6-xylidine et l'*o*-toluidine), est faible après application sur le gland du pénis chez les patients masculins et après application sur le col de l'utérus/cul-de-sac vaginal chez les sujets féminins, à des doses supérieures à celles recommandées.

Distribution

Lidocaïne

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,1 à 2,1 l/kg après une administration intraveineuse. Il a été rapporté que la lidocaïne est liée à 66 % à des protéines plasmatiques, dont la

glycoprotéine alpha-1-acide. La lidocaïne peut traverser la barrière hémato-méningée et le placenta et est distribuée dans le lait maternel.

Prilocaine

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre de la prilocaine est de 0,7 à 4,4 l/kg. Il a été rapporté que la prilocaine est liée à 55 % à des protéines plasmatiques, dont la glycoprotéine alpha-1-acide. La prilocaine traverse la barrière hémato-méningée, ainsi que le placenta. La prilocaine est également distribuée dans le lait maternel.

Biotransformation

La lidocaïne est largement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 (CYP 3A4) et probablement dans une moindre mesure dans la peau. Le métabolisme de premier passage hépatique est rapide et important et la biodisponibilité est de 35 % environ après administration de doses orales.

La prilocaine est rapidement métabolisée aussi bien dans le foie par le cytochrome P450, que dans les reins par des amidases.

Le métabolisme de la lidocaïne et de la prilocaine conduit respectivement à la formation de 2,6-xylidine et d'*o*-toluidine, parmi d'autres métabolites. Les taux plasmatiques de ces métabolites détectés après une administration de Fortacin dans des essais cliniques étaient faibles chez les sujets tant masculins que féminins, même après application de doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique. Les métabolites 2,6-xylidine et *o*-toluidine n'étaient décelables à aucun des points de mesure dans les sécrétions vaginales après une application locale du médicament chez des volontaires féminines.

Élimination

Lidocaïne

La demi-vie d'élimination terminale de la lidocaïne du plasma après une administration intraveineuse est de 65 à 150 minutes environ et la clairance systémique est de 10 à 20 ml/min/kg. La lidocaïne est excrétée dans les urines principalement sous forme de métabolites, seule une petite partie étant excrétée sous forme inchangée.

Prilocaine

La demi-vie d'élimination de la prilocaine après une administration intraveineuse est de 10 à 150 minutes environ. La clairance systémique est de 18 à 64 ml/min/kg. La prilocaine est excrétée dans les urines principalement sous forme de métabolites, seule une petite partie étant excrétée sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

Lidocaïne

Aucun effet tératogène n'a été observé dans des études du développement embryonnaire/foetal menées chez des rats et des lapins ayant reçu des doses pendant l'organogenèse. Une embryotoxicité a été observée chez les lapins à des doses toxiques pour la mère. Il a été démontré une diminution du temps de survie postnatale des progénitures de rattes traitées pendant la gestation et la lactation à une dose toxique pour la mère.

Prilocaine

Dans une étude menée chez des ratteS gravidES ayant reçu une association de lidocaïne et de prilocaïne pendant l'organogénèse, aucun effet sur le développement embryonnaire/fœtal n'a été observé. Cependant, il n'y a pas de données disponibles concernant l'exposition systémique pour une comparaison avec l'exposition clinique.

Génotoxicité et carcinogénicité

Lidocaïne

La lidocaïne n'était pas génotoxique et le potentiel carcinogène de lidocaïne n'a pas été étudié. Le métabolite 2,6-xylidine de la lidocaïne présente un potentiel génotoxique *in vitro*. Dans une étude de la carcinogénicité menée chez des rats exposés à la 2,6-xylidine *in utero*, pendant la période postnatale et pendant toute la durée de leur vie, des tumeurs de la cavité nasale, sous-cutanées et hépatiques ont été observées. La pertinence clinique de la détection de tumeurs liées à une utilisation de courte durée/intermittente de la lidocaïne chez l'homme n'est pas connue. L'exposition humaine au Fortacin est 20 à 30 fois moins forte que la dose minimale qui n'a pas induit le développement de tumeurs et 200 fois moins forte que la dose minimale ayant entraîné l'apparition de tumeurs.

Prilocaïne

La prilocaïne n'était pas génotoxique et le potentiel carcinogène de la prilocaïne n'a pas été étudié. Le métabolite *o*-toluidine de la prilocaïne présente un potentiel génotoxique *in vitro*. Dans des études de carcinogénicité de l'*o*-toluidine menées chez des rats, des souris et des hamsters, des tumeurs ont été observées dans plusieurs organes. La pertinence clinique de la détection de tumeurs concernant une utilisation de courte durée/intermittente de la prilocaïne chez l'homme n'est pas connue. L'exposition humaine est 1000 fois moins forte que la dose minimale étudiée. À noter que cette dose a induit le développement de tumeurs.

Effet sur la fertilité

Dans une étude *in vitro* menée chez des rats, Fortacin s'est avéré réduire la mobilité des spermatozoïdes, lorsque 22,5 mg de lidocaïne et 7,5 mg de prilocaïne (c'est-à-dire la quantité contenue dans 1 dose utilisée chez l'homme) entraient en contact direct avec des spermatozoïdes de rat. Cependant, cette étude ne reproduisait pas les conditions de l'utilisation clinique, car la concentration de Fortacin entrant en contact direct avec les spermatozoïdes serait bien inférieure. Le potentiel de réduction de la mobilité des spermatozoïdes après l'utilisation clinique du médicament ne peut être exclu; par conséquent, il est impossible de dire si Fortacin empêcherait une grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Norflurane

6.2 Incompatibilités

Une détérioration a été observée en cas d'utilisation de Fortacin avec des préservatifs féminins et masculins à base de polyuréthane (voir rubrique 4.4). Il faut conseiller aux patients d'utiliser une méthode de contraception alternative.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 12 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pulvérisateur en aluminium muni d'une valve doseuse.
Chaque boîte contient un flacon pulvérisateur contenant 6,5 ml ou 5 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le récipient en métal est sous pression. Il ne doit pas être percé, brisé ou brûlé, même lorsque il est apparemment vide.

Un volume résiduel de liquide, non utilisable, restera dans le flacon pulvérisateur après que toutes les doses auront été administrées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/881/001
EU/1/13/881/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15 novembre 2013
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ÉJACULATION PRÉCOCE

Conseils pour optimiser votre prise en charge

De nombreux hommes sont concernés par l'éjaculation précoce⁽¹⁾.

Quelques conseils pratiques peuvent augmenter les chances de réussite de votre prise en charge.



Campagne d'information réalisée par :
Les laboratoires MENARINI



Vous souffrez d'éjaculation précoce...

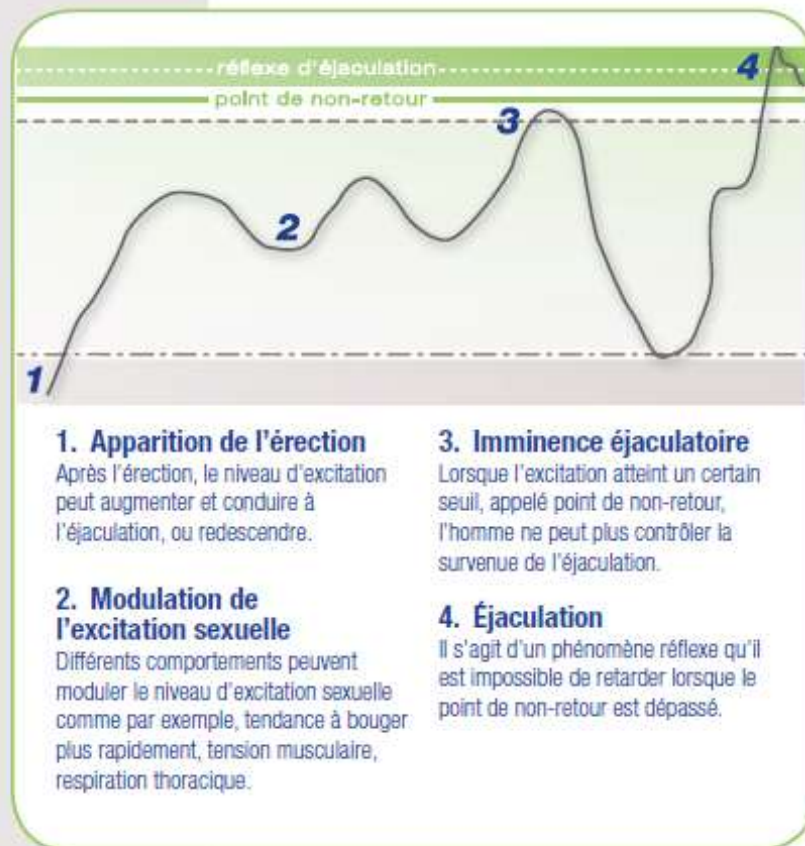
... et vous avez consulté votre médecin.

Rassurez-vous, vous n'êtes pas seul. **De nombreux hommes** sont concernés^(1,2).

Quelques conseils pratiques peuvent augmenter les chances de réussite de votre prise en charge.

Comprendre l'excitation sexuelle chez l'homme⁽³⁾

L'excitation sexuelle masculine est constituée de 4 phases



Identifier « le point de non-retour »^(3,4)

L'éjaculation est précédée de nombreuses sensations corporelles qui varient d'un homme à l'autre : chaleur, frissons, sensations de tension... au niveau de la racine du pénis, du gland, du ventre... Si vous parvenez à repérer ce « point de non-retour » (niveau d'excitation qui déclenche l'éjaculation), quelques dixièmes de secondes plus tôt, vous aurez un temps pour agir et retarder la survenue de l'éjaculation.

Apprendre à contrôler son excitation⁽³⁾

- Lors de l'acte sexuel, l'homme éprouve divers degrés d'excitation allant jusqu'à l'imminence éjaculatoire.
- Une fois que vous percevez le moment de l'imminence éjaculatoire, cessez toute stimulation. Laissez redescendre l'excitation sexuelle afin d'éviter le point de non-retour !
- Respirer avec le ventre, relâcher vos muscles ou encore cesser les stimulations directes sur le pénis vous permettra de tester votre propre rythme et mieux gérer le cours de votre excitation sexuelle.
- Pour résumer, apprendre à contrôler son excitation commence par l'apprentissage d'une respiration profonde, avec le ventre et non le haut du thorax. Ce type de respiration, en phase avec les mouvements de va-et-vient du coït, permet de ralentir la survenue de l'éjaculation.

Des conseils pour vous et votre couple...^(4,5)

Apprenez à respirer

Une respiration abdominale vous procurera un meilleur contrôle de la montée de votre excitation et vous permettra de prolonger la durée de la pénétration.

Cessez de vous focaliser sur la durée de la relation sexuelle

Concentrez votre attention sur vos sensations corporelles et érotiques, ainsi que sur les réactions de votre partenaire.

Évitez de vous mettre la pression

L'anxiété de performance survient si vous vous trouvez trop sous pression.

Or, cette anxiété a tendance à accélérer la survenue de l'éjaculation par la simple action de l'hormone du stress, l'adrénaline. Faites votre possible pour rester relaxé.

Parlez-en à votre partenaire

Échanger sur vos difficultés contribue à vous situer tous deux dans une relation de confiance.

Osez en parler avec votre partenaire. Elle vous dira en quoi cette situation peut également la gêner ou la frustrer. Elle pourra aussi contribuer à vous rassurer et vous mettre en confiance.

Proposez-lui de consulter ensemble

Invitez-là à venir consulter un médecin avec vous. Vous pourrez échanger à propos des conseils donnés par le médecin, qui vous proposera des solutions adaptées à votre situation.

**GARDER
AUGMENTER** POUR LE CONTRÔLE DE VOS ÉJACULATIONS ET
LES CHANCES DE RÉUSSITE
DE VOTRE PRISE EN CHARGE,

IMPORTANT IL EST QUE VOUS SUIVIEZ LES INDICATIONS
DE VOTRE MÉDECIN.

Pour en savoir plus, rendez-vous sur
www.garderlecontrole.fr

1. Althof SE *et al.* International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2010; 7:2947-2969.
2. Porst H *et al.* The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. *Eur* 2007; 51: 816-824.
3. De Carufel F. L'éjaculation précoce, compréhension et traitement par la thérapie sexofonctionnelle. Presses universitaires de Louvain. (2009).
4. Solano C. *et al.* La mécanique sexuelle des hommes. Robert Laffont. 2011. Page 106-7.
5. Solano C. *et al.* Ejaculation précoce. Réalités en Gynécologie-Obstétrique. 2005, N°106, p.33-35.

RENDEZ-VOUS SUR

www.garderlecontrole.fr

pour **COMPRENDRE,**
ÊTRE CONSEILLÉ,
et vous préparer à **EN PARLER.**

**1 HOMME SUR 5
EST CONCERNÉ⁽¹⁾**
QUEL QUE SOIT SON ÂGE

**DES SOLUTIONS EXISTENT,
PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN**

IMVANS LIFE France - IPROT 101/74 - document établi en décembre 2012

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

(1) Post H *et al.* The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA). Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. *Eur Urol.* 2007; 51:816-24.

(2) DSM IV American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed). Washington DC: Author.

(3) Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168:2369-87.

(4) Symonds T *et al.* Development and Validation of a Premature Ejaculation Diagnostic Tool. *European Urology* 52 (2007) 565-573.

FF-3S
Association pour le Développement de l'Information et de la Formation des Hommes et des Femmes touchés par la Dyspareunie

FF-3S
Association pour le Développement de l'Information et de la Formation des Hommes et des Femmes touchés par la Dyspareunie

Campagne d'information réalisée par :
Les laboratoires MENARINI

Campagne d'information réalisée par :
Les laboratoires MENARINI

ÉJACULATION PRÉCOCE

COMPRENDRE pour agir

L'Éjaculation Précoce (EP) correspond à une difficulté de l'homme à contrôler, de façon permanente ou récurrente, son éjaculation. Celle-ci survient lors de stimulations sexuelles minimales avant, pendant, ou juste après la pénétration et **avant que l'homme ne le souhaite**⁽¹⁾.

Elle entraîne une perte de confiance, de l'anxiété et peut provoquer des difficultés au sein du couple.

Les hommes concernés par l'EP ne doivent pas se sentir seuls

En effet, **1 homme sur 5** est touché par l'éjaculation précoce au cours de sa vie, quel que soit son âge⁽²⁾. L'EP est ainsi le trouble sexuel masculin le plus fréquent, devant la dysfonction érectile⁽³⁾.

1 HOMME SUR 5

EST TOUCHÉ PAR L'EP

Un élément-clé : la SÉROTONINE⁽⁴⁾

L'éjaculation est contrôlée par notre cerveau. En réponse à une stimulation sexuelle, le cerveau libère des substances chimiques qui accélèrent ou retardent l'éjaculation. La SÉROTONINE serait la principale substance qui permet de retarder l'éjaculation.

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN

Il existe en effet des solutions médicales pour aider les hommes souffrant d'EP

QUESTIONNAIRE d'auto-diagnostic de l'éjaculation précoce⁽⁴⁾

	Pas difficile du tout	Un peu difficile	Assez difficile	Très difficile	Extrêmement difficile
1) À quel point vous est-il difficile de retarder votre éjaculation ?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2) Votre éjaculation se produit-elle avant que vous ne le souhaitiez ?	Jamais (0%) <input type="checkbox"/>	Quelques fois (25%) <input type="checkbox"/>	La moitié du temps (50%) <input type="checkbox"/>	La plupart du temps (75%) <input type="checkbox"/>	Presque toujours ou toujours (100%) <input type="checkbox"/>
3) Éjaculez-vous suite à une très faible stimulation ?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4) Vous sentez-vous frustré d'éjaculer avant le moment souhaité ?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5) Vous sentez-vous affecté par l'insatisfaction sexuelle générée chez votre partenaire ?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
	Pas du tout	Légerement	Modérément	Beaucoup	Extrêmement

UN SCORE ≥ 11 : vous êtes concerné par l'éjaculation précoce
UN SCORE DE 9 OU 10 : vous êtes probablement concerné

**Dans tous les cas, parlez-en à un médecin.
Il vous aidera et vous apportera une réponse adaptée.**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 13/12/2019

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE 13/12/2019

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

L'ÉJACULATION PRÉMATURÉE ET SES TRAITEMENTS EN 2019

Résumé

L'éjaculation précoce est le trouble sexuel le plus courant, touchant 20 à 30% des hommes dans la population générale. Elle est restée pendant longtemps mal connue, d'abord par l'absence d'une définition précise et unanimement acceptée, et ensuite par une physiopathologie multifactorielle complexe qui demeure floue. L'éjaculation précoce est une affection sous-diagnostiquée et sous-médicalisée mais sa prise en charge s'améliore progressivement, à travers une meilleure connaissance globale de l'affection par les professionnels de santé, et à travers la disponibilité récente de pharmacothérapies efficaces. La psychothérapie comportementale demeure une part importante du traitement mais de nouvelles molécules et familles pharmacologiques sont en cours de développement. Les pratiques chirurgicales pourraient également devenir une option thérapeutique à envisager plus sérieusement, surtout chez les patients les plus sévèrement touchés ou insatisfaits de l'efficacité des thérapies actuellement recommandées.

TITLE

PREMATURE EJACULATION AND ITS TREATMENT IN 2019

Summary

Premature ejaculation is the most common sexual disorder, affecting 20 to 30% of men in the general population. It has remained poorly known for a long time, first because of the absence of a precise and unanimously accepted definition, and second because of a complex multifactorial pathophysiology that remains unclear. Premature ejaculation is an under-diagnosed and under-medicated condition, but its management is progressively improving, through better overall knowledge of the condition by health professionals, and through the recent availability of effective drug therapies. Behavioural psychotherapy remains an important part of treatment, but new molecules and pharmacological families are being developed. Surgical practices could also become a therapeutic option to be considered more seriously, especially in patients most severely affected or dissatisfied with the effectiveness of currently recommended therapies.

Mots-clés

Ejaculation, précoce, traitement
