

Amélioration de la fonction endothéliale pénienne par Elliovir® (association arginine, superoxydismutase, extrait de raisin)

Résultats d'une étude préliminaire

Ronald VIRAG, Marc GALIANO, Jean FLORESCO, Véronique HASTERT

Centre d'exploration et traitement de l'impuissance (CETI), 8, rue de Duras 75008 Paris, France

Résumé

Objectifs de l'étude : La dysfonction endothéliale est l'un des composants majeurs de la dysfonction érectile (DE) chez de nombreux patients, empêchant souvent une réponse efficace des traitements par les inhibiteurs de PDE5. Améliorer la fonction endothéliale est le but du complément alimentaire nommé Elliovir®, composé de L'Arginine, Superoxydismutase (SOD) et extraits de raisin (OPC). Il s'agit essentiellement d'augmenter l'apport en arginine, de favoriser la synthèse de la NO synthase (eNOS) et d'en empêcher la dégradation, en luttant contre le stress oxydatif. Le but principal du travail a été de mesurer l'évolution de la fonction endothéliale évaluée par le Penile NO release test (PNORT) chez 50 patients souffrant de DE d'étiologies variées, et soumis à Elliovir® (6 gélules/jour). Nous présentons ici les résultats préliminaires des 20 premiers patients ayant pris le traitement pendant deux mois.

Matériel et méthodes : L'âge, le domaine érection de l'indice international de la fonction érectile (IIEF-5), l'indice iPNORT rapportant le pourcentage d'augmentation du diamètre de l'artère caverneuse après occlusion de la circulation pénienne pendant 5 minutes ont été recueillis avant et après le traitement. De plus, le patient doit signaler ce qu'il a ressenti quant à la qualité des érections nocturnes (EN), au désir et à son état général. Complications éventuelles et désir de continuer le traitement.

Résultats : L'iPNORT est augmenté chez 80 % des patients, avec 22,7 % de mieux en moyenne ($p < 0,0001$), et ce quelque soit l'étiologie et le traitement associé. Dans

65 % des cas l'iPNORT atteint des valeurs égales ou supérieures au seuil de normalité de 1,60. L'IIEF-5 est augmenté même chez des patients n'ayant aucun autre traitement. (Valeurs non significatives). Plus de la moitié d'entre eux signalent une amélioration des érections spontanées. Aucun n'a eu d'effet secondaire.

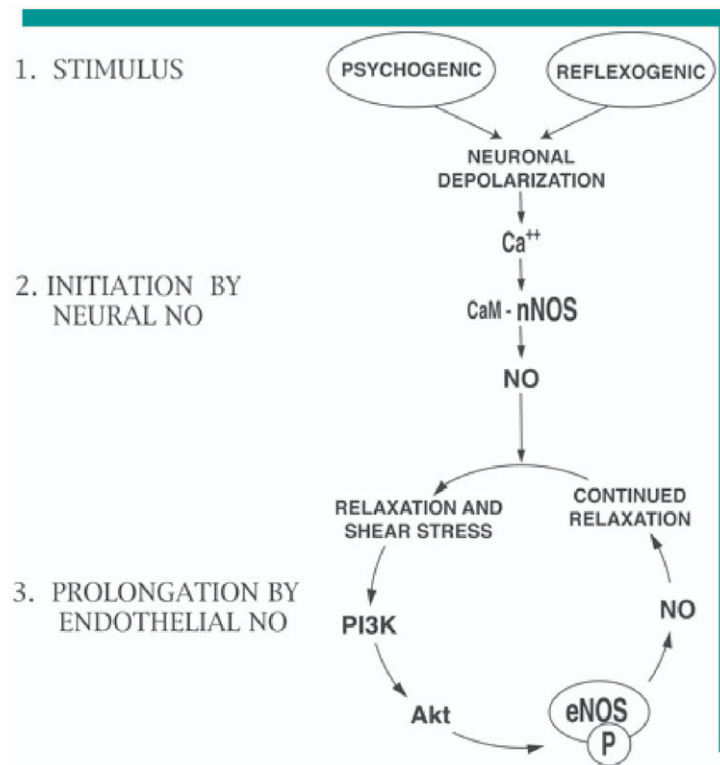
Conclusions : Elliovir®, dans cette étude préliminaire, améliore de façon significative la réponse endothéliale, quelque soit l'étiologie de la DE ; et de façon subjective la réponse érectile. Cette étude demande à être confirmée sur des séries plus larges. Le produit peut prétendre protéger et améliorer la fonction endothéliale en rendant plus efficace les thérapeutiques usuelles de la DE, voir éviter d'y avoir recours par son effet protecteur.

Summary

Study objective: Endothelial dysfunction is one of the major actors of erectile dysfunction (DE) in many patients, impeding frequently the positive action of PDE5 inhibitors. The target of Elliovir® is to improve endothelial function. It is composed of L-arginine, superoxydismutase (SOD) and polyphenols from grape seeds. It enhances arginine in the corpora, helps eNOS synthesis, protecting it from degradation by decreasing oxidative stress. The main purpose of this study was to evaluate penile endothelial function before and after two months treatment with Elliovir®. Here are the preliminary results of the 20 first patients submitted to that regimen.

Patients and Methods: Age, erectile domain of the international index for erectile function (IIEF-5), iPNORT,

Figure 1 : Adapté de Burnett A et al. [2].



A partir de stimuli psychiques ou reflexes, l'érection est initiée par le NO neural et le maintien de la rigidité est obtenu et entretenu grâce au NO endothélial. Le NO est obtenu sous l'influence de la NOSynthase(eNOS) à partir de l'arginine qui se transforme en NO et citrulline.

an index calculated from the percentage increase of the diameter of one cavernous artery before and after a 5mn occlusion of the penile arterial flow were evaluated before and after the 2months treatment. Subjective evaluation of the evolution of spontaneous erections, desire and general status toward fatigue were required as well the report of any side effect.

Results: 80% of the patients have an increase of iPNORT, averaging 22,7% improvement ($p < 0,0001$). 65% shows an increase of iPNORT over 1,6 which is the level of normality of this test. Increase is observed whatever the etiology. IIEF-5 is also increased even in absence of other treatment. (series too short for significance). Over 50% claims an improvement of their spontaneous erections.

Conclusions: In this preliminary assessment, Elliovir® gave promising results increasing the NO release measure by PNORT. If confirmed in larger series, these results should open to Elliovir®, a large field of indication in treating and/or preventing ED in patients having endothelial dysfunction.

Introduction

La dysfonction érectile (DE) affecte en moyenne 30 % de la population masculine, avec une fréquence croissante après 40 ans et chez les hommes ayant un ou plusieurs

facteurs de risque vasculaire [1]. S'associent souvent à ces causes vasculaires un déficit androgénique, des causes neurologiques ou des facteurs psychologiques comportementaux ou anxieux. Toutes ces étiologies retentissent plus ou moins sur les structures tissulaires et les mécanismes métaboliques de l'érection, se traduisant soit par un défaut d'obtention soit par un défaut de maintien de l'érection, soit par les deux.

On reconnaît au niveau cellulaire deux voies d'activation de la relaxation/vasodilatation : la voie de l'AMP cyclique et celle du GMP cyclique. Alors que les phosphodiésterases de type 5 sont responsables de la conversion du cGMP sous une forme inactive et donc de l'altération de cette voie; un traitement à base d'inhibiteurs de phosphodiésterases de type 5 (IPED5) peut permettre son rétablissement [2]. Burnett et col, ont montré que le mécanisme de maintien de l'érection est sous la dépendance de l'oxyde nitrique (NO), un médiateur chimique qui induit la voie du GMPc et qui est produit notamment par une enzyme (eNOS) spécifique de l'endothélium qui tapisse les lacunes vasculaires des corps caverneux [3] (figure 1). Ainsi, toute lésion endothéliale capable de diminuer l'activité de la eNOS, ou toute production excessive de radicaux libres pouvant diminuer la disponibilité du NO peut aussi amenuiser la qualité et/ou le maintien de l'érection. Des lésions spécifiques de l'endothélium des corps caver-

neux (ECC) ont été objectivées sur des pièces prélevées lors d'interventions chirurgicales et ont été corrélées à un test non invasif, visant à mesurer la capacité des corps caverneux à réagir à une occlusion vasculaire [4, 5]. Celle-ci est proportionnelle pour 60 % à la quantité de NO produite au niveau du territoire vasculaire occlus. Cette mesure de la réaction post occlusive par écho-doppler (penile NO release test ou PNORT) chez des sujets normaux et en l'absence de tout facteur de risque donne constamment des chiffres supérieurs à 40 % avec un indice > 1,6. Dans la DE, plus la réponse est faible, moins les IPDE5 sont actifs. C'est ce qu'on constate chez les patients dont la DE est d'origine vasculaire ou secondaire à une prostatectomie totale et où la réaction est particulièrement faible [6]. La souffrance endothéliale ne permet pas une libération suffisante de NO. Augmenter la concentration locale en arginine et lutter contre le stress oxydatif sont deux des objectifs suivis dans la conception d'*EllioVir*[®], un complément alimentaire riche en arginine, superoxyde dismutase (SOD) végétale et polyphénols (OPC). L'objectif d'un tel produit est d'augmenter la capacité du corps caverneux à libérer du NO, tout en luttant contre le stress oxydatif et agir en tant que protecteur vasculaire. Des travaux antérieurs ont montré que l'un de ces composants, la SOD, pouvait ralentir l'épaississement de l'intima media chez des individus à risque [7]. L'idée principale pour l'utilisation de *EllioVir*[®] dans la DE est d'améliorer les conditions métaboliques locales pour optimiser la réponse érectile spontanée ou provoquée par les traitements médicaux.

Le travail présenté ici rapporte les tous premiers résultats d'une étude ouverte avec *EllioVir*[®] prescrit dans la DE quel que soit l'étiologie.

Patients et Méthodes

Cinquante volontaires ont été recrutés pour cette étude, et compte tenu des données positives initialement recueillies, il a été décidé de présenter les résultats obtenus sur les vingt premiers ayant tous terminé une première cure de 2 mois et pour cinq d'entre eux de quatre mois.

Protocole

Pour chaque volontaire ont été évalués avant traitement : l'âge, les antécédents et les facteurs de risque vasculaire, le domaine érection du questionnaire validé IIEF-5 partie simplifiée de l'index international de la fonction érectile (normale > 20), le PNORT dont on détermine l'index en fonction du diamètre mesuré à l'écho-doppler (*Sonoscape*[®]) de l'une des deux artères caverneuses avant et après occlusion de la circulation pénienne à l'aide d'un

tensiomètre de nourrisson gonflé à une pression supra systolique (+ 60mm/hg). L'iPNORT = diamètre après occlusion (DPOST)/diamètre avant occlusion (DPRE) + différence après avant, est considéré comme normal lorsqu'il est > 1,6. A cette valeur correspond une augmentation du diamètre de plus de 40 %. Suivant l'étude clinique, les tests complémentaires vasculaires, les tests neurologiques et les tests endocriniens, chaque volontaire est classé dans un des groupes suivants : fonctionnel (n = 7), organique (n = 7) ou mixte (organo-fonctionnel, n = 6). Chacun d'entre eux reçoit le traitement pour deux mois à raison de 6 gélules par jour soit une dose journalière d'arginine 2,280g, de SOD 210 UI, d'extrait de raisin riche en OPC 0,120g, puis après un premier contrôle reçoit le traitement pour deux autres mois. Quatre volontaires ont eu le produit à l'exclusion de tout autre traitement, dans 5 cas s'y associe un traitement androgénique, dans 5 autres des IPDE5 plus un traitement hormonal et enfin 6 patients sont ou ont été mis sous auto-injections.

Le critère principal d'évaluation est constitué par l'évolution du iPNORT après deux mois de traitement. Les critères secondaires sont l'évaluation de l'IIEF-5 et les réponses à un questionnaire qualitatif concernant l'amélioration des érections spontanées, du désir et de l'état général. Question subsidiaire : souhaitez-vous continuer le traitement ? Enfin la recherche d'effets indésirables a été menée.

Statistiques

Pour l'étude comparative de l'iPNORT, chaque patient est son propre témoin. On a donc utilisé le T test pour échantillons appariés. L'ensemble des calculs a été fait avec la version 6 de *Statistica*[®].

Résultats

L'âge médian est de 54 ans, allant de 33 à 72 ans. Le tableau I montre la répartition des étiologies et la valeur respective de l'iPNORT et de l'IIEF de chaque groupe. La valeur moyenne de l'iPNORT est statistiquement ($p < 0,0001$) plus élevée après traitement (1,77 +/- 0,32) qu'avant (1,44 +/- 0,23) (figure 3) et ce qu'il y ait ou non un traitement facilitant ou recréant l'érection (figure 2). L'augmentation moyenne est de 22,7 % +/-18. Cinq volontaires (25 %) montrent une augmentation non significative, sept (35 %) indiquent un gain de 10 à 19 % et 45 % sont à 20 % de gain et plus. Dans 65 % des cas les valeurs de iPNORT deviennent, sous traitement, supérieures à la valeur seuil de la normale. Cinq patients ont eu un contrôle à 4 mois, chez chacun d'entre eux, iPNORT est demeuré supérieur à 1,6. Sur le plan fonctionnel, l'IIEF-5

	N	age	IIEF-5 Avt	IIEF-5 après	Ipnort Avt	Ipnort Après	%EN+	%Désir+	%EG+
ORGANIQUE	7	60,2	9,2	24,4	1,25	1,56	42	28	28,6
FONCTIONNEL	7	50,4	15,6	22,8	1,66	1,96	57	57	57
MIXTE	6	46,5	15,1	21,3	1,43	1,77	50	33	50
TOTAL	20	52,7	13,2	22,9	1,44	1,77	50	40	45

Tableau I.

Résultat des différentes valeurs objectives (IIEF-5 et Ipnort) et subjectives constatées après 2 mois de traitement avec *Elliovir*[®]

EN = érections nocturnes, EG = état général

% indique le % d'amélioration

Pas de valeur statistique indiquée en raison du faible nombre de patient dans chaque groupe

Figure 2 : *Aspects de l'endothélium du corps caverneux humain.*

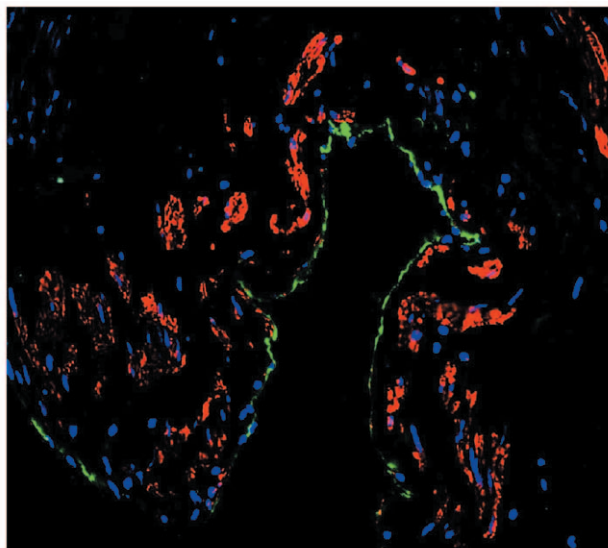


Figure 2a (reproduit avec l'autorisation de C. Costa et R. Virag⁴)
Corps caverneux humain (fragment prélevé lors de la mise en place d'un implant pénien)
En rouge la musculature lisse, en bleu les noyaux cellulaires, en vert l'endothélium tapissant une lacune caverneuse.

Figure 2b (reproduit avec l'autorisation de C. Costa et R. Virag⁴)
Coloration spéciale montrant les noyaux en apoptose (coloration verte)

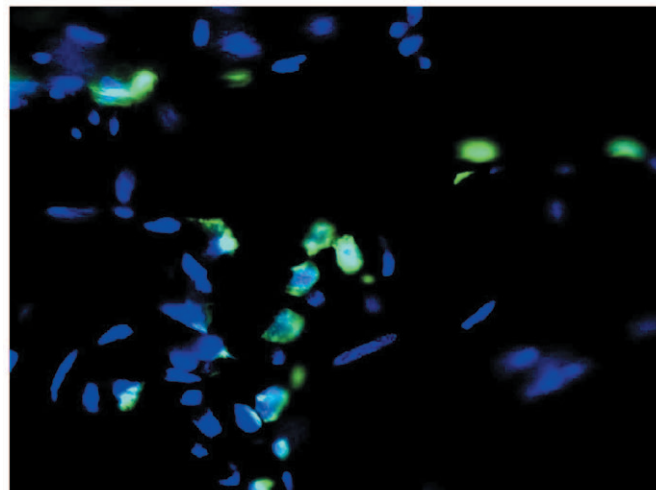


Figure 3 : Valeur moyenne de l'indice iPNORT avant et après traitement.

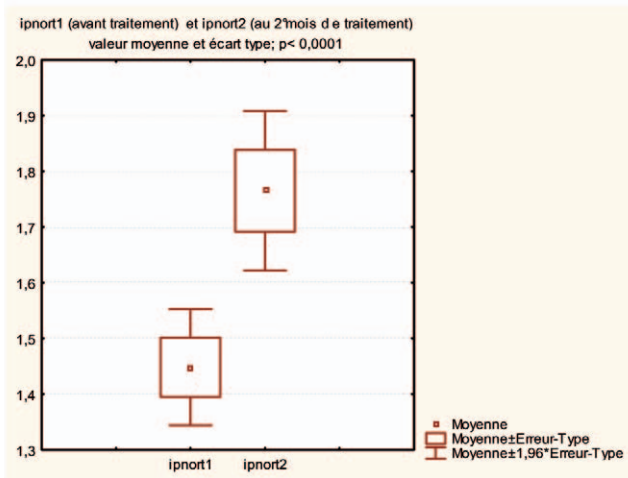
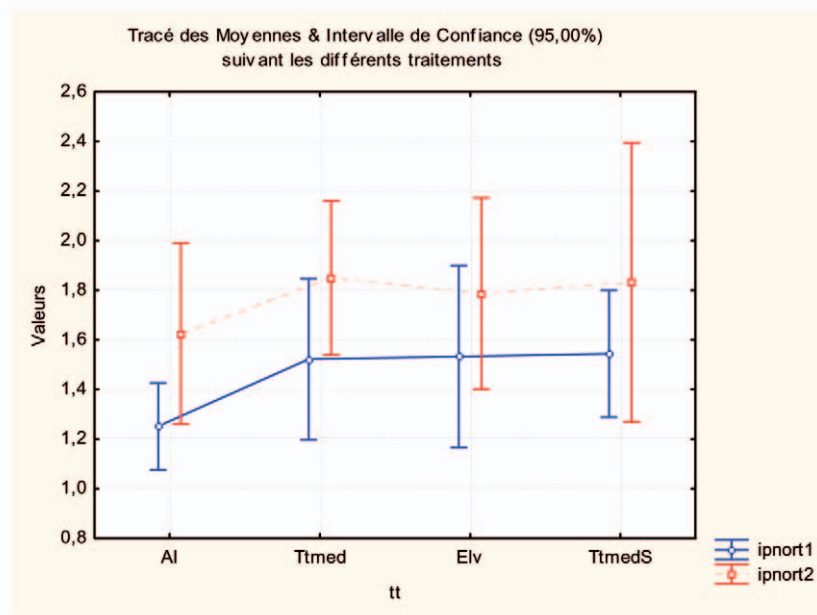


Figure 3a
L'indice iPNORT avant (ipnort1) et après 2 mois de traitement par *Elliovir*® (ipnort2)

Figure 3b
L'évolution de l'indice iPNORT suivant les différents régimes thérapeutiques
AI = auto injection,
Tt med = IPDE5, Elv = *Elliovir* seul,
TtmedS = Traitement médical sans IPDE5.



est significativement augmenté ($p < 0,0001$) passant d'une moyenne de 13 à 22. Il n'y a eu aucune complication ni aucun effet secondaire désagréable. Douze patients (60 %) annoncent une amélioration de la qualité des érections spontanées, (en particulier nocturnes ou matinales), 45 % signalent un désir sexuel plus intense ; 60 % soulignent une amélioration de leur état général. Enfin, tous les patients sauf un sont d'accord pour poursuivre le traitement.

Discussion

Le principal critère retenu pour l'étude, à savoir l'augmentation potentielle de la réponse post ischémique

dépendante du NO, s'est révélé positif dans 80 % des cas avec une augmentation moyenne de l'iPNORT de 22,7 %. Un patient sur deux a donc une augmentation de plus de 20 % de la réaction post-occlusive. Le résultat initial est maintenu ou amélioré pour les cinq patients ayant terminé leur cycle de deux mois de traitement. Quel que soit le traitement de la DE appliqué ou même si *Elliovir*® a été le seul traitement appliqué, l'iPNORT a été amélioré (figure 3) C'est particulièrement significatif chez les patients ayant l'iPNORT le plus faible. Ce sont ces constatations qui nous ont poussés à une publication anticipée de ces données. S'agissant d'un complément alimentaire nous n'avions pas de revendication d'efficacité directe sur l'érection. Cependant, même si la série est trop courte

pour être statistiquement significative, l'IIEF-5 a été amélioré même chez les patients n'ayant pas reçu un traitement spécifique de la DE (IPDE5 ou AI). La perception par le patient d'érections spontanées de meilleure qualité dans la moitié des cas est également indicatrice d'une action positive du produit.

L'association de l'apport d'arginine exogène (dans la posologie proposée # 3g) et du pycnogénol, a fait l'objet d'une étude démontrant son efficacité, comparé à l'arginine utilisée isolément [8]. L'originalité d'*Elliovir*[®] est qu'il agit à trois niveaux :

- ✓ la présence d'arginine qui améliore la formation du NO par la NO synthase endothéliale (eNOS) et rétablit une activité normale de la eNOS quand celle-ci est réduite par l'activation de la iNOS ou par un excès de radicaux libres de type superoxyde [9] ;
- ✓ la présence de la SOD qui : a) contrecarre la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, b) empêchant l'apparition de peroxy-nitrite et le découplage subséquent de la eNOS [10], c) maintenant la biodisponibilité vasculaire du NO vasculaire, d) protège le NO d'une dégradation (nitrosation) qui altérerait le fonctionnement des cellules endothéliales vasculaires [11, 12,13]. On sait que les atteintes érectiles sévères qui découlent de diabète évolués ou des suites de prostatectomie radicale entraînent de telles lésions endothéliales, souvent irréversibles (apoptose [4] figure 2b). *Elliovir*[®], si les résultats préliminaires se confirment, pourrait être prescrit de façon préventive dans ces populations à risque ;
- ✓ la présence de puissants antioxydants [14] tels que les OPC dont l'action est très supérieure à celle de la vitamine C et de la vitamine E. De plus, ils protègent tout particulièrement la paroi vasculaire constituée de collagène et d'élastine, renforçant ainsi leur résistance et leur efficacité. On peut également anticiper un effet bénéfique sur l'albuginée des corps caverneux.

Conclusions

Ces premiers résultats montrent une action objective sur l'endothélium mesuré par le PNORT et subjective par le ressenti des patients.

L'étude ouverte va se poursuivre jusqu'à son terme. Une autre étude a été entreprise pour juger du caractère protecteur potentiel d'*Elliovir*[®] vis-à-vis des complications érectiles après prostatectomie totale. Les indications du produit, compte tenu des bons résultats initiaux et de sa bonne tolérance, pourraient ainsi être très larges : amélioration de la réponse des patients sous IPDE5, protection de l'endothélium des patients à risque : diabétiques, syn-

drome métabolique et bien sûr des patients avec DE ayant un iPNOT bas. Les propriétés anti-oxydantes et anti-fibrosantes en font également un probable candidat à un traitement complémentaire de la Maladie de La Peyronie. Le contrôle de l'efficacité du produit par le PNORT sera couplé à une mesure périphérique de la fonction endothéliale générale par plethysmographie digitale informatisée (*Endopath*[®]) [15]. Si à l'amélioration locale, s'associe une amélioration générale, les indications d'*Elliovir*[®], pourraient être étendues à d'autres domaines de la pathologie vasculaire.

Bibliographie

- [1] DROUPY S. Epidémiologie et physiopathologie de la dysfonction érectile *Annales d'Urologie* 2005;39(2):71-84.
- [2] RAVIPATI G *et al.* Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiology in Review* 2007;15(2):76-86.
- [3] MUSICKI B et BURNETT AL. eNOS function and dysfunction in the penis. *Experimental Biology and Medicine* 2006;231 (2):154-165.
- [4] VIRAG R. Flow dependant dilatation of the cavernous artery, a potential test for penile NO content. *J. Mal. Vasc* 2002;27(4):214-217.
- [5] COSTA C *et al.* Increased endothelial apoptotic cell density in diabetic human erectile tissue *in press*.
- [6] VIRAG R, FLORESCO J et RICHARD C. Impairment of shear stress mediated vasodilatation of cavernous arteries in erectile dysfunction. *Int. J. Import. Res* 2004;16(1):39-42.
- [7] CLOAREC M *et al.* GlisODin, Une SOD végétale avec gliadine, agent préventif de l'athérosclérose. Confirmation par l'Échographie Doppler carotidienne *Allergie et Immunologie* 2007;39(2):45-50.
- [8] STANISLAVOV R, NIKOLOVA V. Treatment of rectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine *J Sex Marital Ther* 2003;29:207-213.
- [9] MACKENZIE A *et al.* Extracellular arginine is required for optimal NO synthesis by eNOS and iNOS in the rat mesenteric artery wall. *British Journal of Pharmacology* 2003;139:1487-1497.
- [10] SCHULZ E *et al.*, Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(6):1115-1126.
- [11] DRUMMOND GR *et al.* Transcriptional and posttranscriptional regulational of endothelial nitric oxide expression by hydrogen peroxide. *Circ Res.* 2000;86:347-354.

[12] LAIGHT DW *et al.*, Interaction between superoxide anion and nitric oxide in the regulation of vascular endothelial function *British Journal of Pharmacology* 1998;124: 238-244.

[13] SQUADRITO GL *et al.* Oxidative chemistry of nitric oxide: the role of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:392-403.

[14] ALDINI G *et al.* Procyanids from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidence for cardioprotection. *Life Sciences* 2003;73: 2883-2898.

[15] CELERMAYER DS. Reliable Endothelial Function Testing: At Our Fingertips? *Circulation* 2008;117:2428-2430.

Remerciements

A Alphonse Calenda pour la relecture et ses conseils pour amender le manuscrit.

Au Laboratoire Ellios Bio Tek 59 Bd du Général Martial Valin 75015 Paris qui a gracieusement fourni EllioVir® pour l'ensemble de l'étude.