



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :057

LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE 5 : PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOÉCONOMIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur Azzeddine NOUAISSR

Né le 26 Juin 1993 à Beni Tsiriss Sidi Bennour

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Dysfonction érectile - les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 –
pharmacovigilance – pharmacoeconomie

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur DERRAJI Soufiane

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de la Chimie Thérapeutique

Monsieur ELSAYEGH Hachem

Professeur d 'Urologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْعَكِيمُ

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur ELSAYEGH Hachem

Professeur d'Urologie

سورة البقرة الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Enseignant militaire

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLEAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Enseignant militaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*

Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne

Enseignant militaire

Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie

Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
 KHALED Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Enseignant militaire



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdellatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire.

Médecin chef de L'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

EL Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie.

Médecin chef de l'HMIMV – Rabat

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohamed EL BAAJ

Professeur en médecine interne

Médecin chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Taoufiq AMEZIANE

Professeur en Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération.

***Ma mère ELAOUD Amina :** Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

***Mon père NOUAISSR Abderrahmane :** Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père. J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.*

Ma sœur RACHIDA : Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'estime beaucoup et je t'aime beaucoup. Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

Mes frères Othmane, Abdelfetah et Amine : Vous qui étiez toujours quelque part à mes côtés, Vous qui me soufflez des mots d'espoir et d'amour et de tendresse, Vous qui me donnez à chaque fois le courage de continuer mon chemin, C'est par vos actes et vos paroles, Par vos regards et vos sourires, Que j'ai pu traverser ce long chemin, Et tenir jusqu'au bout, Vous tous, aussi aimants qu'aimables, Je vous offre ce jour ce travail, Qui est le votre avant d'être le mien

Ma femme Dr NASSIH Jihane : Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.

A mes tantes et oncles paternels et leurs conjoints

A mes tantes et oncles maternels et leurs conjoints

A mes cousins et cousines

*MES BEAUX PARENTS Mr NASSIH Hassane et sa femme ABDO
Karime et leur enfant Yahya*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime
envers vous.*

*Mes amis TEODORO Ilyas, NAIM Abdelaziz, OUARJOU Zakaria, Dr
RIAD Kawtar, Dr ESSAIDI Imane, Dr JARMOUNI Ghizlane, Dr
ABOULHASSAN Khalid et Dr BENTAHAR Mohammed Dr ERRAOUI
Issame, Dr MOTIA Youness...: En souvenir des moments heureux passés
ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

A tous Mes professeurs de la faculté de science Ben M'sik de Casablanca Pr RIAD Fouad, Pr KHASMI, Pr CHAKIR, Pr RADALAH, Pr AMRANI... : Vos qualités humaines et professionnelles sont connues de tous et susciteront toujours notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et notre profond respect.

A toutes l'équipe de la pharmacie centrale de l'HMA Dr BOUAMRI Karima, Dr NASSIH Jihane, Dr ABOULHASSANE khalid, Dr AMRI Amine, Dr OULKBIR Soufiane, Dr HINDA Hakim, Dr HSAIN, Dr LBAHRAOUI Mohsine, Dr TAQUI Abdelilah : Je tiens à vous remercier pour votre patience, vos conseils pleins de sens et pour votre suivi.

A tous ceux qui j'ai omis involontairement de citer



REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de jury de thèse,
Monsieur le Professeur BOUSLIMAN Yassir
Professeur de toxicologie*

*Mes sincères remerciements pour bien vouloir présider notre jury de thèse, vous
nous offrez le grand honneur et le grand plaisir.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont connues de tous et susciteront
toujours notre admiration.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et notre
profond respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur DERRAJI Soufiane

Professeur de pharmacie clinique et de pharmacologie

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce sujet. Votre modestie et votre simplicité font de vous en plus de vos qualités professionnelles, une référence de bon sens de compétence. La gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez guidé mes pas dans ce travail ont suscité ma bonne volonté de donner de mon mieux. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur EL HARTI Jaouad

Professeur de Chimie thérapeutique

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger ma thèse. Vos qualités humaines et professionnelles, font de vous un enseignant aimé de tous. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde estime et mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur ELSAYEGH Hachem

Professeur d 'Urologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse. Nous avons beaucoup apprécié votre vigueur scientifique et votre dynamisme professionnel. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude et nos vifs remerciements.

A notre professeur SEFRIOUI Mohammed Reda

Professeur assistant de Chimie thérapeutique,

Faculté de Médecine et de Pharmacie – Casablanca.

*Merci infiniment pour votre grande disponibilité, pour votre soutien et
pour vos nombreux conseils.*



*LISTE DES
ABRÉVIATIONS*



5'GMP	: 5' Guanosine Monophosphate
5-GMP	: 5-Guanosine Monophosphate
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
Bloc AV	: Bloc Auriculo-Ventriculaire
Cp	: Comprimé
DE	: Dysfonction Erectile
Dollars US	: Dollars des états unis américains « United States »
ECG	: Electro-CardioGramme
EI	: Effets Indésirables
FDA	: Food and Drug Administration
GMPc	: Guanosine Monophosphate Cyclique
GTP	: Guanosine Triphosphate
HBP	: Hypertrophie Bénigne de la Prostate
IP3	: Inositol Triphosphate
IPDE5	: Inhibiteur de la PhosphoDiEstérase 5

IRAG : Inositol 1,4,5-triphosphate Recepteur-Associated cGMP kinase substrate

Kca : canal potassique activé par le calcium

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDE : PhosphoDiEstérase

PDE1 : PhosphoDiEstérase 1

PKG-1 : Protéine Kinase G-1

RIVM : Institut national de santé publique et d'environnement néerlandais

SNC : Système Nerveux Central

TA : Tension Artérielle



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme physiologique de l'érection et effets des IPDE5	19
Figure 2 : Médicaments contrefaits par catégorie thérapeutique	27
Figure 3 : Classification de composés de dysfonctionnement érectile (DE) détectés comme des échantillons falsifiés : (a) groupe sildenafil, (b) groupe tadalafil, et (c) composés totaux.....	31
Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'âge	47
Figure 5 : Répartition en fonction des maladies associées.....	48
Figure 6 : Répartition selon la molécule utilisée.....	49
Figure 7 : Répartition selon la manière de prise	50
Figure 8 : Répartition selon la durée de prise	51
Figure 9 : Fréquences de prises	52
Figure 10 : Répartition des patients selon leur dépendance aux IPDE5.....	53
Figure 11 : Répartition selon la tolérance des effets indésirables.....	55
Figure 12 : Répartition selon l'amélioration de la qualité de vie.....	56
Figure 13 : Répartition selon le cout du traitement pour les patients.	57

LISTE DES SHEMAS

Schéma 1 : Voie d'accès commerciale au sildenafil.....	10
Schéma 2 : Cyclisation avec déplacement simultané.....	10
Schéma 3 : Voie d'accès commercial au TADALAFIL	12
Schéma 4 :Voie d'accès commerciale au VARDENAFIL	14



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE DES IPDE 5	5
I. Mécanisme physiologique de l'érection.....	6
1. Monographie et caractéristiques pharmaco-chimiques	7
1.1. Structure et synthèse des IPDE5	8
1.1.1. SILDENAFIL (citrate).....	8
1.1.2. TADALAFIL	11
1.1.3. VARDENAFIL (chlorhydrate)	13
1.1.4. AVANAFIL	15
1.1.5. Autres IPDE5 utilisés dans le traitement de la DE non commercialisés au Maroc	16
1.1.5.1. UDENAFIL disponible en Corée, Russie et Philippines	16
1.1.5.2. MIRODENAFIL disponible en Corée	17
1.1.5.3. LODENAFIL (carbonate) « hydroxyhomosildenafi » est une pro-drogue commercialisé en Brésil.....	17
1.2. Relation structure activité.....	18
1.3. Mécanisme d'action	18
1.4. Indications	20
1.5. Précautions d'emploi.....	20
1.6. Contre-indications	21
1.7. Effets indésirables	21
1.8. Interactions médicamenteuses.....	22
1.9. Conclusion.....	22
2. Etude pharmaco-économique des IPDE5	23
2.1. Chiffre d'affaires des IPDE5 commercialisés au Maroc	23
2.1.1. SILDENAFIL	23

2.1.2. TADALAFIL	24
2.1.3. VARDENAFIL	24
2.2. L'économie parallèle ou contrefaçon des IPDE5	25
2.2.1. Définition de la contrefaçon de médicaments.....	26
2.2.2. Ampleur de la Contrefaçon des IPDE5.....	27
2.2.2.1. Au niveau mondial	28
2.2.2.2. Au niveau national.....	36
2.2.3. Les principaux facteurs favorisant de la contrefaçon des IPDE5	38
2.2.3.1. La mondialisation	38
2.2.3.2. La rentabilité élevée	39
2.2.3.3. L'absence législation ou manque de rigueur de son application	39
2.2.3.4. La faiblesse ou l'absence des autorités nationales de réglementation pharmaceutique.....	39
2.2.3.5. Les sanctions inappropriées.....	40
2.2.3.6. L'internet	40
2.2.3.7. Cout élevée et ruptures de stock.....	40
2.2.3.8. Développement de la fabrication clandestine des médicaments	40
2.2.3.9. Autres.....	40
2.2.4. Les impacts de la contrefaçon des IPDE5.....	41
2.2.4.1. Sur la santé publique	41
2.2.4.2. Autres impacts	42

PARTIE PRATIQUE	43
I. Introduction	44
II. Matériels et méthodes	46
1. Type de l'étude	46
2. Méthodes	46
3. Population cible	46
4. Analyse statistique.....	46
III. Résultats.....	47
1. Description	47
2. Données sociodémographiques	47
3. Données pharmacologiques.....	49
4. Données de pharmacovigilance	53
5. La qualité de vie	56
6. Données économiques	57
IV. Discussion.....	58
V. Limites et forces de l'étude.....	61
VI. Conclusion	62
CONCLUSION GENERALE	63
RESUMES	66
ANNEXES	70
BIBLIOGRAPHIE	75



INTRODUCTION



Depuis 1992 la conférence du consensus de l'institut américain de la santé, définie la dysfonction érectile comme une « *incapacité existante d'un homme à obtenir ou maintenir une érection pénienne suffisante pour permettre une relation sexuelle satisfaisante* » [1]. La dysfonction érectile est une entité clinique courante qui touche principalement les hommes de plus de 40 ans [3]. L'âge, le mode de vie et les maladies systémiques sont les facteurs de risque les plus incriminés dans la DE. Les résultats des études épidémiologiques confirment que l'âge est le principal facteur de risque de dysfonctionnement érectile. Le site, la prévalence et la gravité des troubles de l'érection augmentent avec l'âge [2,3].

La dysfonction érectile est classée comme psychogène, organique, neurogénique, hormonale, artérielle, caverneuse ou médicamenteuse, ou mixte. La dysfonction érectile est généralement de nature mixte, psychogène et organique [3]. La dysfonction érectile peut avoir des effets délétères sur la qualité de vie d'un homme ; la plupart des patients présentent des symptômes de dépression et d'anxiété liés à la performance sexuelle. Ces symptômes, à leur tour, affectent l'expérience sexuelle de sa partenaire et la qualité de vie du couple [4].

Les interventions mini-invasives visant à soulager les symptômes de la dysfonction érectile comprennent les modifications du mode de vie, les médicaments par voie orale, les agents vasodilatateurs injectés et les dispositifs d'érection par aspiration. Les traitements chirurgicaux sont réservés au sous-ensemble de patients qui présentent des contre-indications à ces interventions non chirurgicales [4]. Le domaine de la dysfonction érectile (DE) a été révolutionné au cours des deux dernières décennies. Plusieurs options de traitement sont aujourd'hui disponibles, dont la plupart sont associées à des taux d'efficacité élevés et à des profils de sécurité favorables [5].

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) oraux sont fiables, efficaces et d'une grande sécurité d'emploi [6]. Maintenant les IPDE5 sont considérés comme le traitement de première ligne pour la dysfonction érectile [7,8]. Les IPDE5 en particulier ont révolutionné le traitement et la prise en charge de la dysfonction érectile en diminuant le recours à des options plus invasives. Ces inhibiteurs entrent en compétition avec le GMP (guanosine monophosphate) cyclique pour le site du récepteur de la PDE5. L'excitation sexuelle active la voie de l'oxyde nitrique et du GMP cyclique, ce qui entraîne la relaxation des cellules musculaires lisses cavernueuses, l'engorgement des espaces lacunaires et l'érection. La PDE5 hydrolyse le GMP cyclique en 5-GMP, qui met fin à la voie et produit la détumescence, de sorte que les inhibiteurs de la PDE5 entraînent une augmentation des concentrations intracellulaires de GMP cyclique et l'érection [9]. Les IPDE5 sont un traitement symptomatique efficace de la DE utilisés par les deux tiers des patients toutes étiologies [11].

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5I) destinés au traitement de la dysfonction érectile (DE) ont la même cible pharmacologique, mais leurs structures chimiques dissemblables entraînent des profils pharmacocinétiques différents et, par conséquent, des utilisations différentes possibles [1].

Depuis leur mise sur le marché jusqu'à aujourd'hui, les IPDE5 ont connus un grand succès suite à leurs caractéristiques pharmacologiques remarquables dans le traitement et la prise en charge de la DE. Ainsi, les différentes molécules commercialisées ont réalisées de très grands revenus au niveau mondial. La grande demande des IPDE5 dans le marché pharmaceutique fait que leur contrefaçon soit la plus grande à l'échelle mondiale.

Les objectifs de ce travail sont d'une part faire le point sur les caractéristiques pharmacologiques des IPDE5, de faire connaître l'ampleur de leur contrefaçon à l'échelle nationale et internationale, et d'autre part un travail pratique pour la recherche d'une pharmacodépendance aux IPDE5 après utilisation.



*REVUE DE
LA LITTÉRATURE
DES IPDE 5*



I. Mécanisme physiologique de l'érection

L'érection commence par la libération du monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales dans les corps caverneux, suite à une stimulation sexuelle [15]. Le NO diffuse dans les fibres musculaires lisses des parois vasculaires dans les corps caverneux pour activer la guanylate cyclase, qui est une enzyme qui catalyse la réaction de formation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) à partir de la guanosine triphosphate (GTP) [15]. Lorsque le GMPc s'accumule au milieu intracellulaire, il active la protéine kinase G-1 (PKG-1), ce qui entraîne la cascade biochimique suivante [15] :

- ✚ Une diminution de l'influx du calcium vers le cytosol suite à une phosphorylation de la protéine IRAG associée au récepteur canal de l'IP3 (*inositol 1,4,5-triphosphate récepteur-associated cGMP kinase substrate*)
- ✚ Après sa phosphorylation, le canal Kca, entraîne une fuite du potassium, donc une hyperpolarisation de la membrane plasmique, par conséquent, une réduction de l'ouverture des canaux calciques de type L.

Cette cascade biochimique cause une chute du calcium intracellulaire, et par conséquent un relâchement des fibres musculaires dans les parois vasculaires des corps caverneux et une vasodilatation générant une érection [15]. La phosphodiestérase 5, une enzyme qui existe essentiellement dans les corps caverneux, possède comme fonction, la limitation de l'érection par la dégradation de la GMPc [15]. Il faut savoir que le génome humain code pour 21 gènes phosphodiesterases (PDE) distinctes qui sont classées en 11 familles, PDE1 à 11, en fonction de l'homologie de séquence, de la spécificité du substrat et les propriétés de régulation [26,27,28]. Ces PDE se localisent au niveau de différents

tissus et organes dans notre organisme, donc la spécificité des médicaments utilisés dans le traitement de la DE en vers la phosphodiesterase 5 est une caractéristique primordiale afin d'éviter de potentiels effets secondaires. Par exemple, le TADALAFIL est 10000 plus puissant sur la PDE5 que sur les PDE1,2,3 et 4, qui se trouve au niveau du cœur, cerveau et vaisseaux sanguins[15].

1. Monographie et caractéristiques pharmaco-chimiques

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 sont des médicaments qui sont utilisés en première intention dans la prise charge et le traitement de la DE. Sont également reconnus par leur efficacité, facilité d'utilisation et leur bonne tolérance. Le SILDENAFIL aussi donne de bonnes résultats dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire [15]. Ainsi le TADALAFIL est utilisé dans le traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de prostate chez l'homme adulte [15,30]. L'actualité d'évolution de cette classe thérapeutique a conduit à la mise sur le marché de l'AVANAFIL qui se caractérise par sa pharmacocinétique intéressante avec un délai d'action de 15min après administration par voie orale et une durée d'action de 48H [15,32].

En 1996 les chercheurs du laboratoire américain PFIZER ont découvert fortuitement l'effet du SILDENAFIL sur l'érection, qui n'était qu'un effet secondaire suite à la recherche d'un traitement anti-angoreux [15].

Lorsqu'il a arrivé au marché, le SILDENAFIL a révolutionné la prise en charge de la DE et le traitement de la DE [15]. L'évolution et la recherche dans cette classe thérapeutique ont conduit à l'apparition de nouvelles molécules qui se distingue du SILDENAFIL par leurs profils pharmacocinétiques sont brevetées en 2003 [15]:

- Le TADALAFIL
- Le VARD2NAFIL

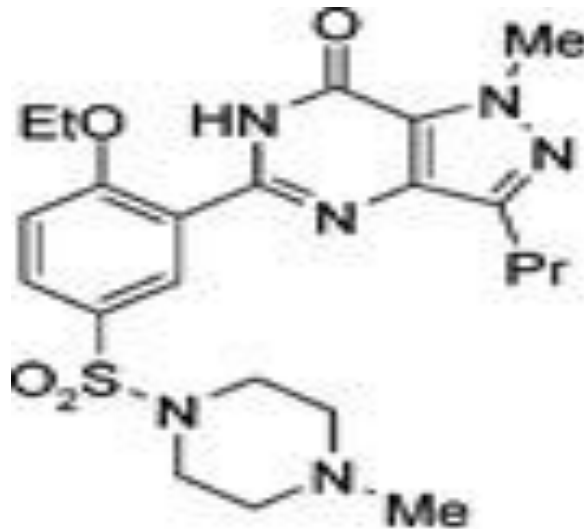
En 2012, apparaît un nouveau médicament, AVANAFIL, qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché [13]. L'AVANAFIL présente comme avantage, la rapidité de l'action par rapport aux autres IPDE5 [13].

1.1. Structure et synthèse des IPDE5

1.1.1. SILDENAFIL (citrate)

Nom IURAC : citrate de 1-[4-éthoxy-3-(6,7-dihydro-1-méthyl-7-oxo-3-propyl-1H > pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-5-yl) (phénylsulfonyl)-4- méthylpipérazine [14]

CAS RN : [139755-83-2](#) [171599-83-0](#) (citrate) [14]



– **Voie d'accès commerciale au SILDENAFIL :**

La synthèse commerciale du citrate de SILDENAFIL est décrite dans le schéma [16]. Le sulfonamide 5 est préparé par chlorosulfonation. Les deux moitiés de la molécule, 4 et 5, sont réunies par une séquence d'hydrogénation, d'activation et d'acylation dans laquelle les trois réactions sont télescopées en un seul processus utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant. Le rendement global isolé du composé 6 pour cette séquence de réaction en trois étapes est de 96% [17]. Dans la réaction de cyclisation du composé 6 pour donner le SILDENAFIL, un problème potentiel est que le groupe éthoxy est doublement activé pour une substitution nucléophile par les groupes sulfonamide et amide ; les réactions secondaires peuvent être réduites par un choix judicieux des conditions de réaction [17]. Le rendement isolé pour cette réaction est de 95%, bien que le rendement de la réaction soit d'environ 99%. Enfin, la synthèse est complétée par la conversion de la base de SILDENAFIL en sel de citrate avec un rendement de 100 % [17].

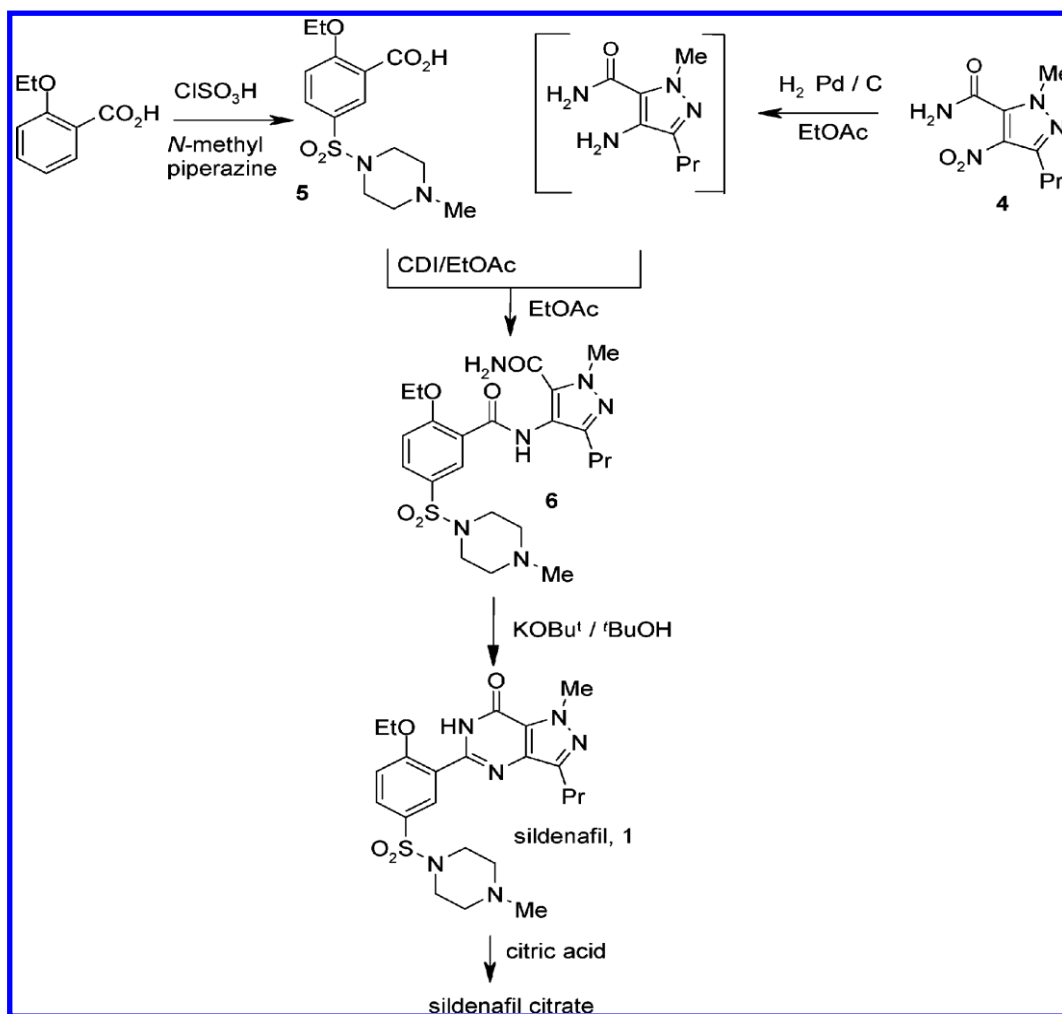


Schéma 1 : Voie d'accès commerciale au sildenafil [17]

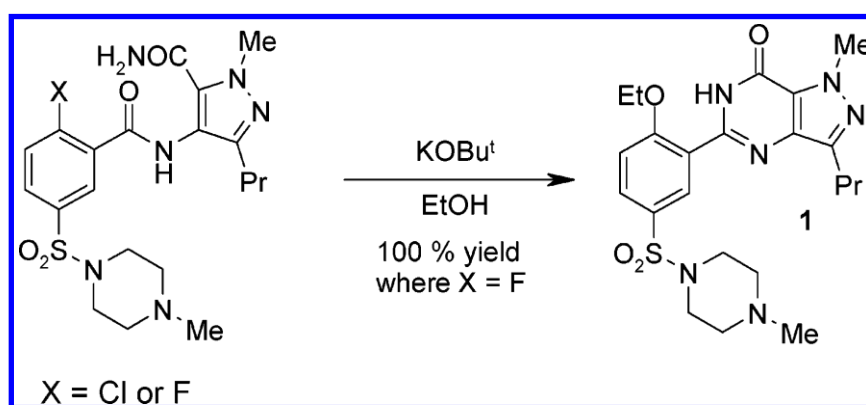
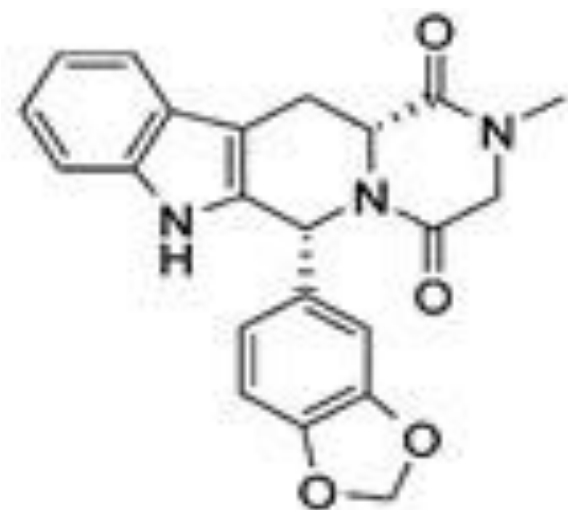


Schéma 2 : Cyclisation avec déplacement simultané [17]

1.1.2. TADALAFIL :

Nom IURAC : (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)- 2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-méthyl pyrazino[1', 2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione [18]

CAS RN : [171596-29-5](#) [18]



– Voie d'accès au TADALAFIL

La synthèse du TADALAFIL repose sur quatre composants clés, à savoir le D- tryptophane méthyl ester 39, le pipéronal 40, le chlorure de chloroacétyle et la méthylamine[17]. Dans la synthèse de chimie médicale (schéma 15), l'ester méthylique de tryptophane 39 annule une réaction de type Pictet-Spengler à température ambiante. On obtient un mélange de l'isomère trans (31%) et de l'isomère cis %) [17]. Des brevets ultérieurs indiquent que le rendement pourrait être amélioré à 42 % de l'isomère cis, avec 28 % de l'isomère trans pour une réaction effectuée à 4 °C. L'isomère cis 41 est acétylé avec du chlorure de chloroacétyle pour donner 42 qui, après une purification minimale, est mis à réagir avec de la méthylamine pour donner du TADALAFIL [17].

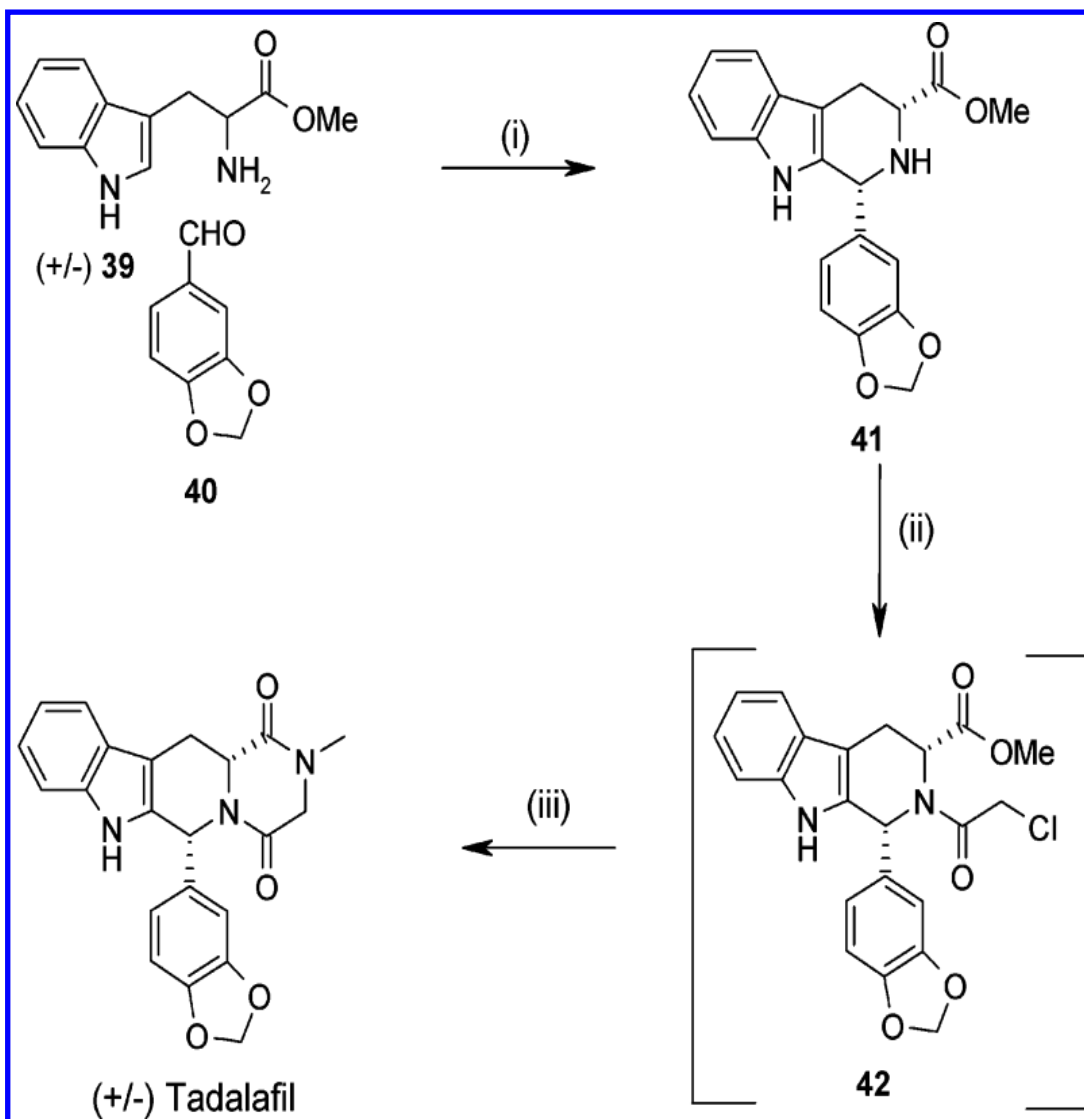


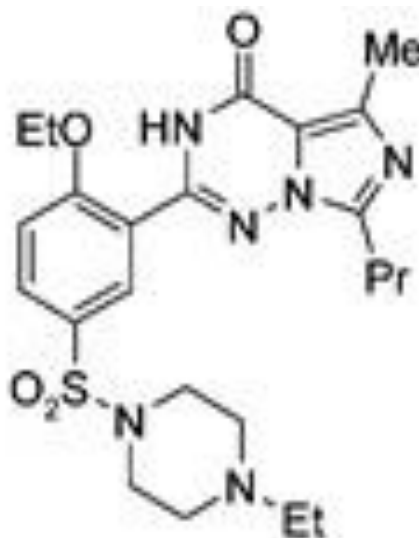
Schéma 3 : Voie d'accès commercial au TADALAFIL [17]

- (i) (()-39, 40, TFA, CH₂Cl₂, 0 à 25 C, chrom. flash. Pour séparer le cis (31%) du trans (31%) ;
- (ii) 41, ClCOCH₂Cl, NaHCO₃, CHCl₃, 0 C (82%) ;
- (iii) 42, MeNH₂ (33% dans l'EtOH), MeOH, 50 C (61%).

1.1.3. VARDENAFIL (chlorhydrate) :

- **Nom IURAC** : 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine-4-one monohydrochloride trihydrate [19]

CAS RN : [224785-90-4](#) [20]



– Voie d'accès au VARDENAFIL

Dans les premières étapes, le 2-éthoxybenzonnitrile est converti en amidine 27 par réaction avec l'AlMeCINH 30 (préparé à partir de l'AlMe et du NH Cl) [17]. L'alanine est acylée pour donner le composé 28 en utilisant une protection in situ de l'acide comme l'ester silylique. Les quatre réactions suivantes sont ensuite réalisées sans isolement. L'amidine 27 est convertie en amidrazone 29 par réaction avec l'hydrate d'hydrazine [17]. L'acide aminé acylé 28 est soumis à une réaction de Dakin-West pour donner l'intermédiaire 30 qui réagit avec l'amidrazone pour donner 31. Pour le vardenafil, le réactif de

déshydratation/cyclisation pour donner 32 a été changé en POC13[17]. Le rendement global pour les quatre réactions non isolées est d'environ 30%. L'imidazolotriazi- none 32 est converti en VARDENAFIL par chlorosulfonation et formation de sulfonamide dans une séquence analogue à celle de la synthèse de chimie médicinale du SILDENAFIL. Le VARDENAFIL est commercialisé sous forme de comprimés fabriqués à partir du trihydrate du sel de chlorhydrate [17].

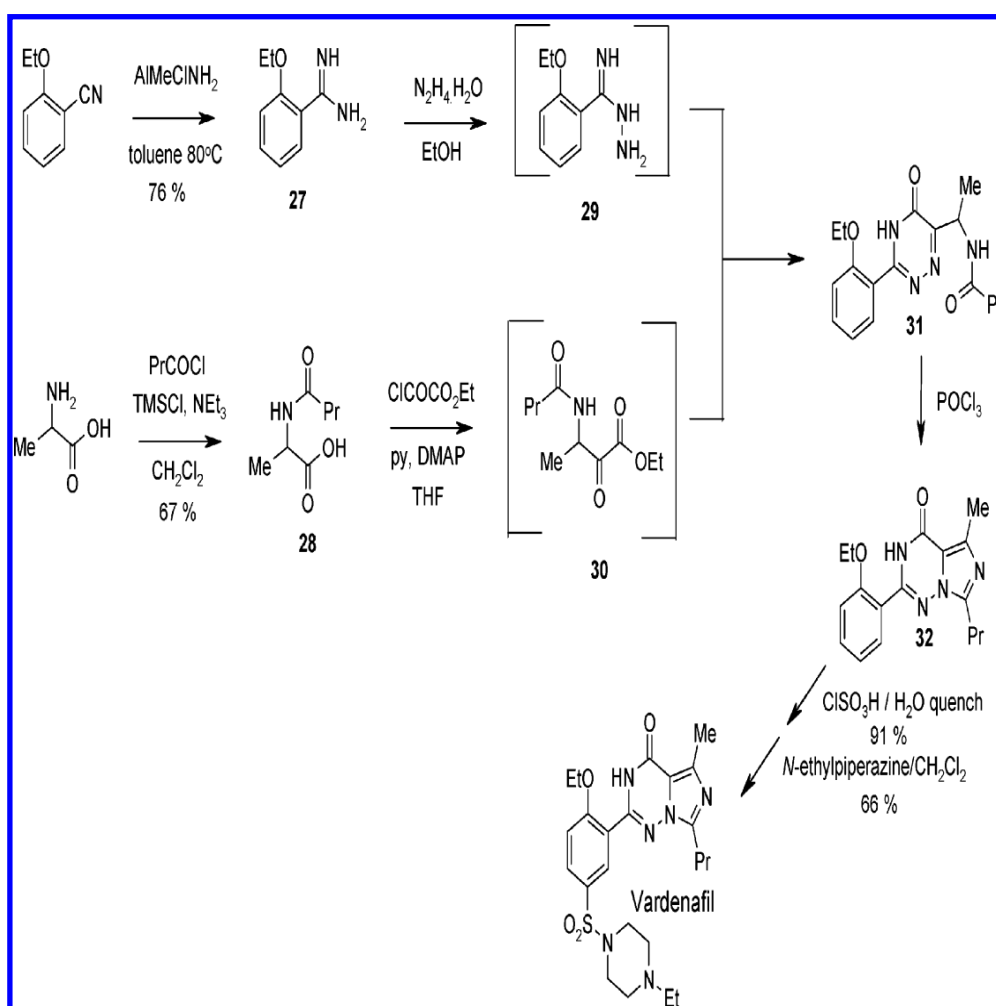
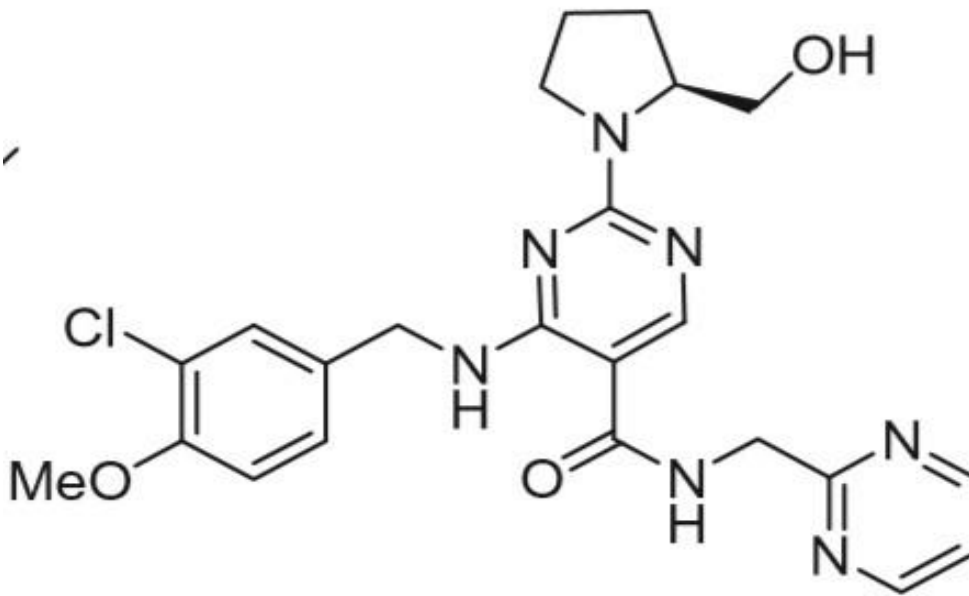


Schéma 4 :Voie d'accès commerciale au VARDENAFIL [17]

1.1.4. AVANAFIL :

Nom IURAC : 4-[(3-chloro-4-méthoxyphényl)méthylamino]-2-[(2S)-2-(hydroxyméthyl) pyrrolidin-1-yl] -N- (pyrimidin-2-ylméthyl) pyrimidin-5-carboxamide [13]

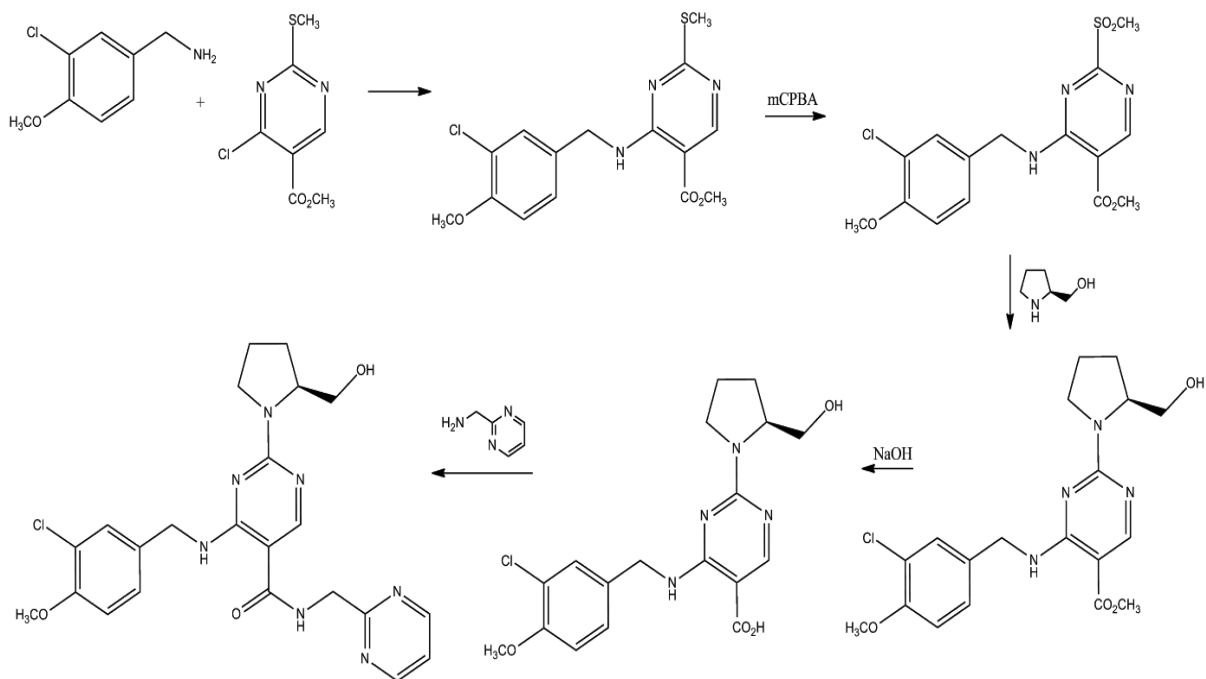
CAS RN : [330784-47-9](#) [13]



Voie d'accès commerciale l'AVANAFIL [13]

– **Voie d'accès à l'AVANAFIL :**

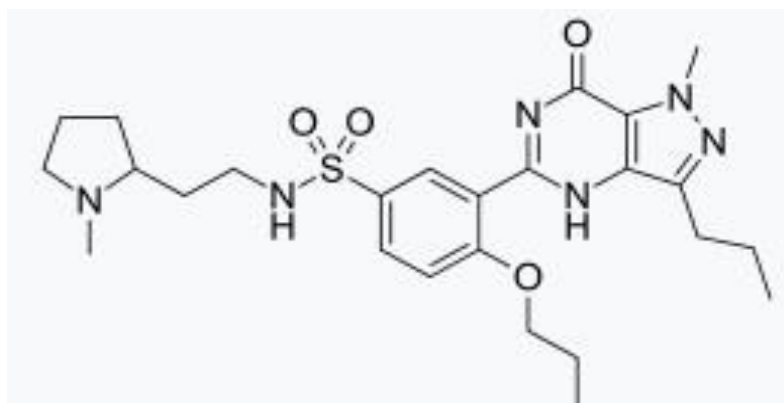
La synthèse de l'AVANAFIL peut être réalisée à partir d'un dérivé benzylamine et un dérivé de pyrimidine [13].



1.1.5. Autres IPDE5 utilisés dans le traitement de la DE non commercialisés au Maroc

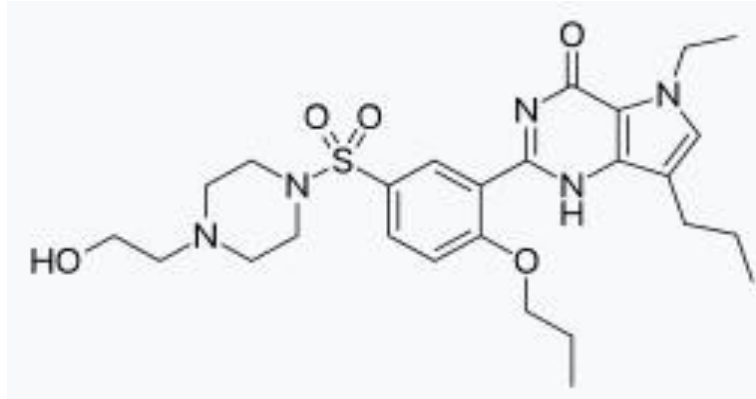
1.1.5.1. UDENAFIL disponible en Corée, Russie et Philippines [21]

CAS RN : 268203-93-6 [21]



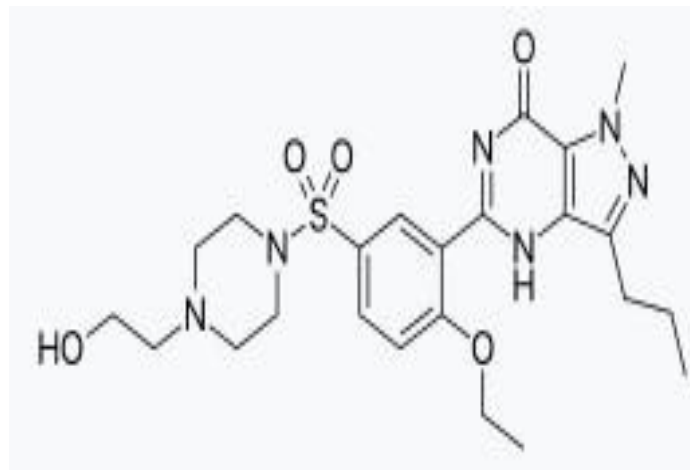
1.1.5.2. MIRODENAFIL disponible en Corée [22].

CAS RN : 862189-95-5 [22]



1.1.5.3. LODENAFIL (carbonate) « hydroxyhomosildenafil » est une pro-drogue commercialisé en Brésil [23,24]

CAS RN : 398507-55-6 [23]



1.2. Relation structure activité

Le cycle pyrazolopyrimidinone mime l'activité du GMPc au niveau du site actif de la PDE5. Parce que ce cycle présente une densité électronique équivalente à celle des cycles guanidines du GMPc (substrat naturel de la PDE5). Ainsi le cycle pyrazolopyrimidinone donne une meilleure sélectivité et une activité d'un facteur de 6 sur la PDE5 [25].

La comparaison entre les 2 (le cycle pyrazolopyrimidinone et le GMPc) molécules permet d'envisager les modifications suivantes [25] :

- L'allongement de la chaîne alkyle de cycle pyrazolopyrimidinone en position 3 occupe l'espace rempli par le ribose du GMPc, Le groupe propyle donne une activité d'un facteur de 10 [25].

- Le rôle groupe phosphate du GMPc est mimé en plaçant un substituant en position 5' du cycle aromatique, le groupe *N*-méthylpipérazine sulfonamide donne une meilleure combinaison entre la solubilité et l'activité [25].

1.3. Mécanisme d'action

Par fixation sur le GMPc, les IPDE5 bloquent sa dégradation en 5'GMP par les PDE5, ce qui garde sa concentration intracellulaire élevée, et par conséquent une amplification et prolongation de son effet, ce qui donne une érection et un afflux sanguin accru dans les corps caverneux. Il est nécessaire d'avoir une stimulation sexuelle pour initier l'érection, sinon les IPDE5 sont inefficace [15].

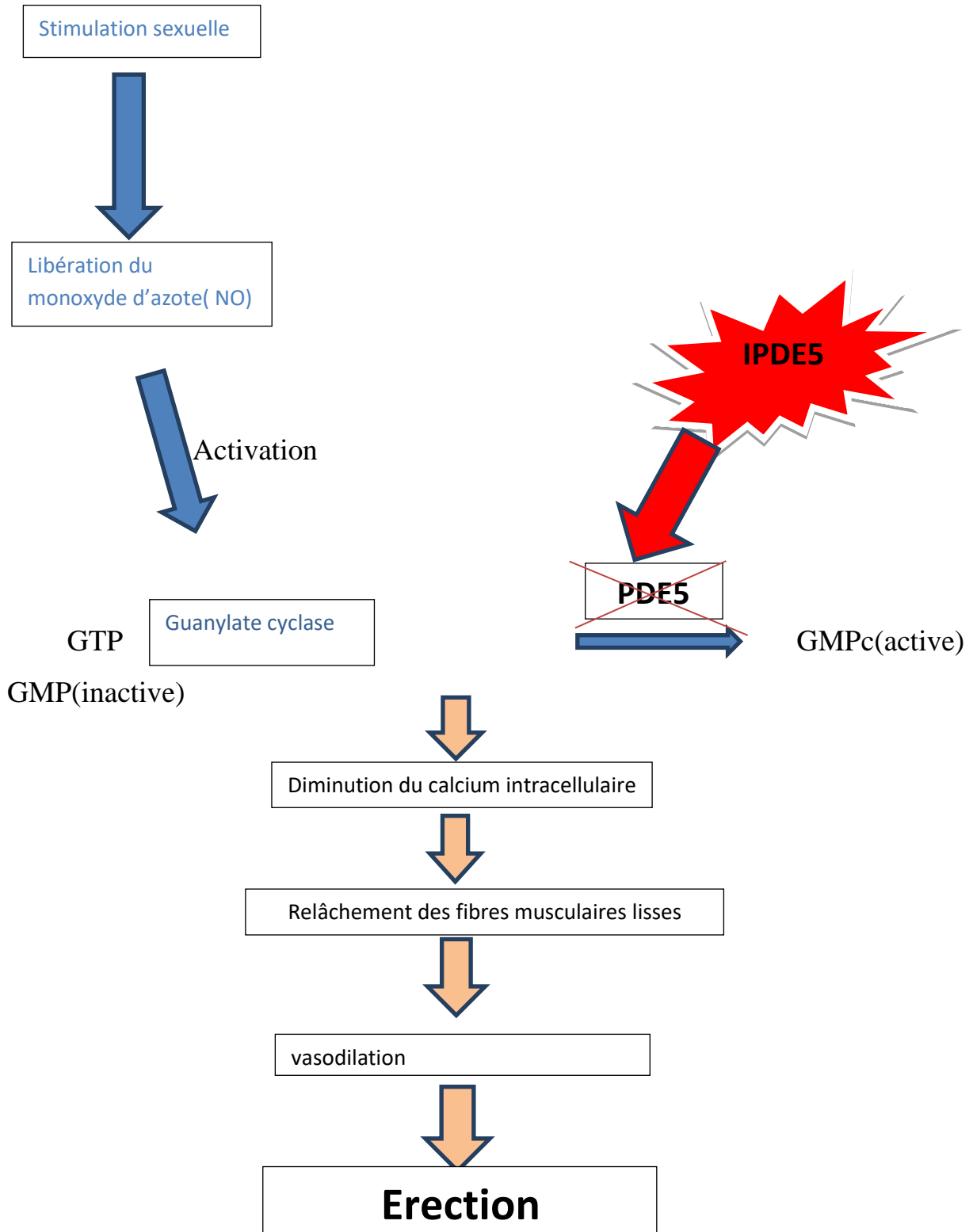


Figure 1 : Mécanisme physiologique de l'érection et effets des IPDE5[15]

1.4. Indications

Tous les IPDE5 sont indiqués en première intention dans le traitement et la prise en charge de la DE. Le SILDENAFIL et le TADALAFIL sont indiqués également dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le TADALAFIL 5mg est indiqué aussi dans le traitement des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

1.5. Précautions d'emploi

Un examen complet au patient afin de diagnostiquer la DE, les causes sous-jacente et le traitement approprié est nécessaire [29]. Il faut se protéger contre les maladies sexuellement transmissibles [30]. Pour le TADALAFIL, dans le traitement de l'HBP, il faut vérifier l'absence d'autres trouble urologiques pouvant causer des symptômes comparables que l'HBP [30].

En général les IPDE5 ne doivent pas être prescrits pour les patients chez qui l'activité sexuelle est déconseillée [29]. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant subi un infarctus de myocarde, un accident vasculaire cérébral ou présentés une arythmie pouvant entrainer la mort au cours des 6 derniers mois [29], patients hypotendus « TA < 90/50 mmHg » ou hypertendus « TA > 170/110 mmHg » au repos [29]. Et les patients ayant une coronaropathie causant l'angine de poitrine ou insuffisance cardiaque [29].

L'administration concomitante d'alpha bloquant et d'IPDE5 nécessite la prescription de la dose la plus faible en IPDE5. Il faut informer le patient sur les risques que pourrait engendrer les effets vasodilatateurs des IPDE5, surtout pendant l'activité sexuelle et en présence de certaines maladies sous-jacentes notamment une obstruction du canal aortique ou atrophie systémique multiple.

En présence d'insuffisance hépatique il faut amorcer le traitement par les IPDE5 [29,30]. Lors d'une baisse de la vision il faut consulter un médecin arrêter le traitement par les IPDE5 et consulter un médecin le rapidement possible [29,30]. En présence d'atteinte rénale il faut amorcer le traitement par les IPDE5 [29]. En cas de priapisme « érection pendant plus de 6h douloureuse », il faut consulter immédiatement un médecin. Parce que s'il n'est pas traité, le priapisme peut engendrer des lésions irréversibles dans le tissu pénien ou une impuissance permanente [29,30].

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration des IPDE5 chez des patients ayant des déformations anatomique de la verge (déviation pénienne, fibrose caverneuse...) [29]. Il faut amorcer le traitement par les IPDE5 chez les patients âgés de plus de 65 ans en raison d'une baisse de la clairance rénale [29].

1.6. Contre-indications [29,30,31,12]

Tous les IPDE5 sont contre-indiqués en cas d'Hypersensibilité commune aux IPDE5, de prise concomitante de médicaments contenant des dérivés nitrés, et inhibiteurs puissants des isoenzymes 3A4 du cyp 450 « érythromycine », les hommes dont l'activité sexuelle est déconseillée, et en cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. L'administration concomitante des activateurs de la guanylate cyclase comme le riociguat est également une contr-indication.

1.7. Effets indésirables

Les IPDE5 sont bien tolérés et ne présente pas d'effets indésirables graves [15]. Les IPDE5 peuvent causer des céphalées, dyspepsie, bouffées vasomotrices congestion nasale, infection des voies respiratoires, symptôme

grippaux, infection des voies urinaires, troubles de la vision ; légères et transit diarrhée étourdissement éruption cutanée, douleurs lombaire et arthralgie

Les effets indésirables mineurs des IPDE5 [29,30,31,12]:

Sécheresse buccale. Troubles cardiovasculaires (anomalies de l'ECG, bloc AV, hypo- hypertension, angine de poitrine, anomalies vasculaires et varices...). Troubles du SNC (tremblements, névralgie, hypertonie, agitation ...). Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastrite ...). Anémie, leucopénie. Altération hépatique. Troubles de l'appareil uro-génital (érection pénienne, cystite, nycturie, balanite, gynécomastie, troubles de la prostate, troubles testiculaires, œdème génitale, anorgasmie...). Thrombose cérébrale et troubles vasculaires...

1.8. Interactions médicamenteuses [29,30,31,12]

Les IPDE5 Contre-indiqués avec les dérivés nitrés (risque d'hypotension mortelle), les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques peuvent modifier la concentration plasmatique des IPDE5 et les alpha-bloquants non sélectifs peuvent causer une hypotension symptomatique chez certains patients en cas d'administration concomitante avec les IPDE5.

1.9. Conclusion

En général, les IPDE5 sont facile à utilisés, efficaces et bien tolérés, pour cela depuis leur découverte ont connus un très grand succès vue leur profil bénéfice/risque très favorable, de ce fait ils sont des médicaments largement utilisés et partout dans le monde. Cette grande réputation mondiale à donner une grande rentabilité aux fabricants, ce qui a conduit au détournement de médicaments le plus grand au monde.

2. Etude pharmaco-économique des IPDE5

2.1. Chiffre d'affaires des IPDE5 commercialisés au Maroc

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 par voie orale sont couramment utilisés dans la prise en charge et le traitement de la DE dans le monde entier [32]. Le SILDENAFIL et d'autres inhibiteurs de la PDE 5 tels que le TADALAFIL et le VARDENAFIL sont largement consommés pour le traitement de la dysfonction érectile, ce qui stimule le marché des IPDE5 oraux [32].

Zion Market Research a publié un nouveau rapport intitulé " Erectile Dysfunction Drugs Market by Drug (SILDENAFIL Citrate, VARDENAFIL, TADALAFIL, UDENAFIL, LODENAFIL, AVANAFIL, MIRODENAFIL, et autres). Selon le rapport, le marché mondial des médicaments contre les troubles de l'érection a été évalué à environ 4,82 milliards de dollars en 2017 et devrait générer des revenus d'environ 7,10 milliards de dollars d'ici la fin de 2024, avec un *taux de croissance annuel composé* d'environ 5,70% entre 2018 et 2024 [32].

2.1.1. SILDENAFIL

Ce médicament, développé à l'origine dans l'intention de traiter l'hypertension artérielle chez les adultes, est devenu un succès pour les hommes qui ont la DE. Le SILDENAFIL a rapporté au total 400 millions de dollars à Pfizer et, par la suite, ses ventes annuelles ont atteint environ 1,8 milliard de dollars [76].

Près de 21 ans plus tard, les ventes du médicament de marque ont chuté. Pfizer a perdu les droits exclusifs sur le médicament en décembre 2017, entraînant avec lui un flot de versions génériques [76]. Les ventes américaines de "la petite

pilule bleue" ont baissé de 73 % sur un an en 2018, passant de 789 millions de dollars à 217 millions de dollars [76].

Au niveau national :

Selon le ministère de santé Marocain, le chiffre d'affaires du SILDENAFIL était 126 millions de dirhams en 2019 au Maroc, avec un taux de croissance annuel de 4% [77].

2.1.2. TADALAFIL

En 2013 VARDENAFIL a généré plus de 14 milliards de dollars US de ventes dans tout le monde avec un chiffre d'affaires de 2,16 milliards de dollars UD [33].

Selon un nouveau rapport de Grand View Research Inc. Le marché mondial des médicaments contre la dysfonction érectile devrait atteindre 3,2 milliards de dollars US d'ici 2022 [34]. L'adoption croissante d'un mode de vie sédentaire et l'augmentation de la prévalence des conditions causant la dysfonction érectile telles que le stress, l'hypertension et les médicaments associés sont les principaux facteurs qui devraient élargir la base de la population cible de ce marché [34]. La menace croissante des médicaments contrefaits et la présence de la stigmatisation sociale dans les pays en développement sont quelques-uns des facteurs qui limitent les taux de pénétration [34].

2.1.3. VARDENAFIL

Le VARDENAFIL, le moins performant des trois premiers produits pour troubles de l'érection, a réalisé des ventes mondiales de seulement 131 millions de dollars en 2003, loin des 1,88 milliard de dollars générés par le

SILDENAFIL, le leader du marché chez Pfizer [35].

Les données concernant le chiffre d'affaires des IPDE5 ne sont pas accessibles vue la confidentialité des laboratoires pharmaceutiques.

2.2. L'économie parallèle ou contrefaçon des IPDE5

Avec l'augmentation d'incidence de la DE, une condition est observée chez les hommes, est la nécessité de chercher un traitement qui a augmentée également. Selon une étude de Massachusetts Male Aging, 52% des hommes âgés de 50 à 70 ont souffert de DE et plus de 70% chez les hommes âgés de 70 ans et plus [36]. La plupart des traitements de la DE érectile sont basés sur l'utilisation des IPDE5 [37]. Depuis l'autorisation de mise sur le marché du premier traitement de la DE SILDENAFIL (Pfizer) plusieurs analogues structuraux ont été développés, comprenant le TADALAFIL (Eli Lilly), VARDENAFIL , Bayer), et AVANAFIL (Vivus inc) ont été approuvés par la FDA. Dans d'autres pays, d'autres produits sont également autorisés et commercialisés « UDENAFIL Zydena* », « mirodenafil Mvix* » et « lodenafil carbonate Helleva* » [38].

L'augmentation considérable de la contrefaçon des IPDE5 est liée en partie de leur efficacité par voie orale pour le traitement de la dysfonction érectile [39]. Le SILDENAFIL et les autres IPDE5 inclus le TADALAFIL et le VARDENAFIL sont les drogues les plus susceptible d'être contrefaits. Selon les saisies effectuées par l'union Européen, les IPDE5 sont la classe médicamenteuse la plus contrefaite en Europe [40], ils sont privilégiés en raison de leur cout élevé et les embarras de la condition sous-jacente [39,41].

2.2.1. Définition de la contrefaçon de médicaments

En générale, le marché pharmaceutique a subi un grand changement suite à la progression rapide de la mondialisation dans tous les pays du monde. Ainsi, une perte de contrôle qualité des matières premières même de produits finis à cause de la libre circulation internationale, et également un grand danger pour la santé publique. Par conséquent à ce développement énorme de cet environnement ont apparus les médicaments contrefaits [42].

Le problème attribuable à la contrefaçon des médicaments, est qu'il existe nombreuses compréhensions en fonction de chaque pays et sa législation, donc beaucoup de définitions autour du monde. Cette situation a poussé l'OMS de donner la définition suivante :

Selon l'organisation mondiale de la santé :

<<Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié.>>

Il faut toujours distinguer entre : [43]

- Le problème de légalité des médicaments qui est la contrefaçon
- Le problème de qualité des médicaments qui sont appelés les médicaments sous standards

- Le problème des circuits de distributions qui est le marché informel

Tous les types de médicaments sont touchés par la contrefaçon, que ça soient des médicaments destinés pour traiter des maladies graves ou des médicaments dits de confort [31].

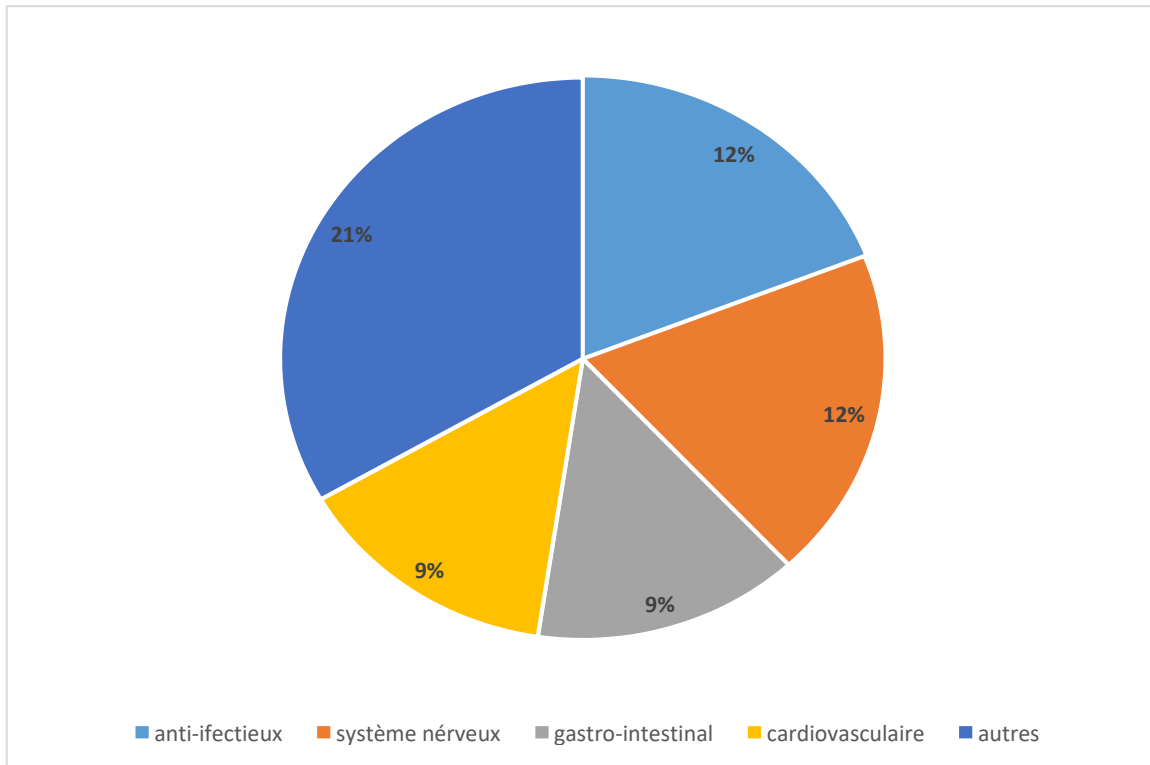


Figure 2 : médicaments contrefaits par catégorie thérapeutique [31]

2.2.2. Ampleur de la Contrefaçon des IPDE5

Jusqu'au présent il n'y a pas de données précises concernant la quantité des médicaments contrefaits y compris les IPDE5, parce que les informations sur ce domaine de commerce vaste, sophistiqué et lucratif sont insuffisantes. Ainsi, il s'agit d'un domaine illicite qui touche tous les pays, surtout ceux avec une réglementation absente ou faiblement appliquée [43].

2.2.2.1. Au niveau mondial

Les IPDE5 sont la classe médicamenteuse la plus contrefaite en Europe Selon les saisies effectuées par l'union Européen [40],

Les ventes mondiales de médicaments contrefaits ont été estimées à 75 milliards de dollars en 2010, soit une croissance de 90% en 5 ans [44,45,46]. Si les tendances passées se poursuivent, les ventes mondiales de médicaments contrefaits augmenteront de 25 % par an [47]. Aux États-Unis, le département de la sécurité intérieure a saisi 170 % de produits pharmaceutiques illégaux de plus en 2010 (5,6 millions de dollars) qu'en 2005 (2,1 millions de dollars) [48,49]. Bien qu'aucun type de produit pharmaceutique ne soit immunisé de la contrefaçon, y compris des médicaments contre le cancer, inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) [44].

- Etudes des produits illicites contre la DE vendus en ligne :

La (NABP) l'association nationale des états unis de la pharmacie a commandé plusieurs médicaments différents, dont VARDENAFIL, auprès de 13 sites web suspects qui vendent des médicaments sur ordonnance sans ordonnance [50]. La FDA a analysé les médicaments et trouver qu'il existe une grande variation dans la quantité présente en principe actif, Allant de l'absence jusqu'au dépasser largement les doses autorisés dans le marché américain [50,41].

Lilly, le fabricant de médicament a aussi constaté que ces médicaments ne répondent pas aux normes du marché américain [41]. Des compléments à base des plantes ou diététiques sont égalemnet commercialisés pour le traitement de la dysfonction érectile, et les consommateurs peuvent croire que ces produits ne sont pas nocifs [41].

Après l'analyse de 17 formulations commercialisées, 8 d'entre eux ont été trouvées adultérées par un IPDE5 ou des composés apparentés y compris le SILDENAFIL, VARDENAFIL, tadalafil, hydroxyhomosildénafil, thiosildénafil et thiométhisosildénafil [51]. Une analyse d'un « produit 100% naturel » commercialisé pour traiter la dysfonction érectile qui a été acheté au comptoir et directement auprès le fabricant en utilisant l'internet a révélé que trois échantillons contiennent 55mg de SILDENAFIL en moyenne par gélule [52].

Selon une étude japonaise, sur un total de 67 sites web japonais retournés par la recherche ils ont sélectionné 25 sites. Aucun des sites n'a demandé de prescription. Vingt sites ne contenaient pas d'informations telles que le l'adresse ou le nom du gestionnaire du site [53]. Cinq sites proposaient des comprimés de TADALAFIL non homologués/non autorisés à des doses de 50, 100 et 300 mg. Un échantillon a été obtenu d'un site vendant des produits fabriqués au Japon, qui a limité l'achat à quatre comprimés [53]. Le site La description du produit sur ce site indiquait "Fabricant" : Nippon Shinyaku, Eli Lilly Japan". Il y avait sept sites avec le même compte bancaire, bien que le nom du site et les prix des produits variaient. Notre société de cartes de crédit a arrêté le paiement d'un site en raison de plaintes antérieures concernant ce site. Nous avons reçu trois échantillons qui n'ont pas pu être reliés à un parce que les informations de suivi n'ont pas été fournies. Nous a commandé du TADALAFIL à 50 mg et à 100 mg sur deux sites et tous les commandes sont arrivées dans le même colis postal [53]. Nous avons reçu 45 échantillons de TADALAFIL avec des doses de 20 mg (n = 36), 50 mg (n = 3), 100 mg (n = 5) et 300 mg (n = 1). Le tableau 1 énumère les échantillons prélevés. Nous avons passé 23 commandes de comprimés de 20 mg, quatre commandes de comprimés de 50 mg, cinq

commandes de comprimés de 100mg et une commande de comprimés de 300 mg ; notamment, certaines commandes ont été expédiées en colis séparés ou combinés, bien qu'ils aient été placés sur des sites distincts. Les envois séparés ont été traités comme des échantillons. Le type d'emballage a été classé comme emballage à enfoncer, boîte, bouteille et sac en plastique. Une fiche PTP était en japonais et toutes les autres étaient en anglais [53]. Les échantillons dans les boîtes ont été classés par langue, par le type du logo de fabricant, les caractères, les marquages en braille et la couleur des cases. Les échantillons en bouteilles étaient classés selon qu'ils sont étiquetés "Cialis" ou non [53].

➤ La vente des produits illicites :

Pendant les années dernières, les produits illégaux contenant les IPDE5 ou leurs analogues ont été largement vendus dans les marchés pharmaceutiques internationaux et les marchés des compléments alimentaires qui sont facilement accessibles sur internet et marchés libres [38,54]. L'enquête conduite par le Ministère coréen de la sécurité alimentaire et pharmaceutique rapporter que l'utilisation des médicaments de la DE a augmentée 5 fois entre 2012 et 2016, ce qui en fait la contrefaçon la plus fréquemment utilisée de la drogue. Malgré les réglementations visant à protéger le publique contre les effets nocifs des adultérants dans la majorité des pays, la modification de la structure chimique des analogues de la conception émerge lentement. Depuis la détection du premier analogue synthétique des IPDE5, homosildénafil, dans les boissons, approximativement 80 nouveaux analogues ont été identifiés [79]. Ces nouveaux analogues peuvent poser un risque potentiel pour le publique en raison de l'absence d'un profile pharmacologique et toxicologique [38].

Un total de 362 échantillons annoncés qu'ils améliorent les performances sexuelles entre 2014 et 2017 ont été obtenus par la Division des enquêtes criminelles du ministère de la sécurité alimentaire et des médicaments. Cette division enquête les produits illégaux en Corée, collectés sur divers marchés, y compris les sites en ligne, à l'étranger, les achats directs, les services postaux internationaux, et les magasins hors ligne. Les échantillons sont constitués de compléments alimentaires, d'aliments, médicaments contrefaits, médicaments à base de plante sous forme de capsules, tablets, poudre, liquides et film. Puis ces échantillons ont été analysés [38].

Un screening par les méthodes chromatographiques a été effectué, et a donné les résultats suivants :

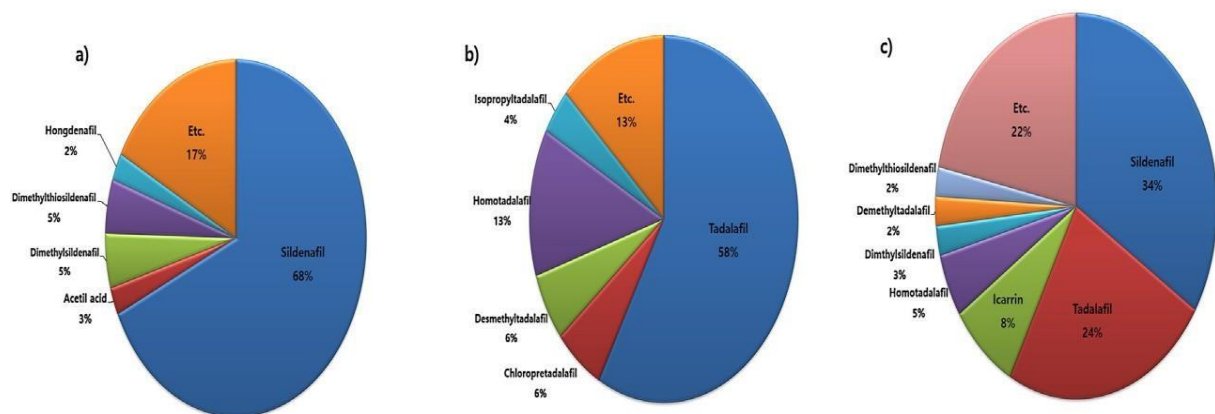


Figure 3 : Classification de composés de dysfonctionnement érectile (DE) détectés comme des échantillons falsifiés : (a) groupe sildenafil, (b) groupe tadalafil, et (c) composés totaux. [38]

En conclusion, dans cette étude, 80 analogues d'IPDE5 ont été détectés dans les 362 produits contrefaits étudiés. Sur la base de l'étude 145 échantillons étudiés, un niveau significatif d'adultération a été trouvé dans les aliments. Ainsi, les principaux composés utilisés comme adultérant dans ces produits sont le

SILDENAFIL suivi par le TADALAFIL, des traces d'analogues d'IPDE5, et des ingrédients naturels de DE dans divers échantillons [38].

La détection de nouveaux analogues d'IPDE5 dans les produits illicites de la DE continue à augmenter même après leur détection la première fois entre 2014 et 2017, indiquant l'utilisation de ces analogues dans les produits illicites de la DE comme mesure contre les inspections des autorités de contrôle [38].

➤ Quelques chiffres :

Pfizer a surveillé les meilleurs résultats de la requête "acheter du SILDENAFIL " sur les deux principaux moteurs de recherche Internet en mars 2011 [44]. Les commandes ont été passées à partir de 22 sites web uniques prétendant vendre du SILDENAFIL fabriqué par Pfizer [44]. Comprimés reçus ont été évalués pour leur composition chimique. Selon cette étude :

- Aucun des sites web examinés ne nécessitait une ordonnance pour l'achat ou une enquête de dépistage de la santé ; 90 % offraient des "Viagra générique". Le coût par comprimé varie entre 3,28 et 33 dollars. Les achats ont été expédiés à partir de Hong Kong (N = 11), les États-Unis (N = 6) et le Royaume-Uni (N = 2) ainsi que le Canada, la Chine et l'Inde (N = 1 chacun) [44].

- En particulier, les quatre cyberpharmacies se réclamant du Canada n'ont pas expédié de médicaments provenant d'une adresse canadienne. Sur les 22 échantillons de comprimés examinés, 17 (77 %) étaient contrefaits, 4 (18 %) étaient authentiques et 1 (5 %) était un générique illégal [44].

- Les comprimés contrefaits ont été analysés pour détecter le citrate de SILDENAFIL, le contenu variait entre 30 et 50 % de la déclaration de l'étiquette [44].

- Les contrefaçons manquaient de notices d'information sur les produits, y compris les avertissements de sécurité appropriés et les véritables formulations de Viagra [44].

En conclusion, les sites Internet prétendant vendre du Viagra authentique ont expédié des médicaments contrefaits dans 77 % des cas ; Les contrefaçons provenaient généralement d'adresses non américaines et comportaient 30 à 50% de la revendication du principe actif étiquetée [44].

Dans une analyse ultérieure des échantillons saisis dans le monde entier pour suspicion de contrefaçon de Viagra, 83% des échantillons commandés par Internet ont été trouvés contrefaits [44].

- En Indonésie, 45 % des comprimés de SILDENAFIL à 100 mg ont été trouvés contrefaits et largement distribués dans les rues, les pharmacies et les drogueries [15].

- En Europe :

Selon une étude réalisée en 5 ans allant de 2004 à 2008 35,8 millions comprimés de SILDENAFIL contrefaits ont été saisi en Europe. 10,6 millions de comprimés en 2004, soit 7 fois le nombre de tous les produits PFIZER contrefaits [54]. 2,5 millions en 2006, représente 96% des produits de PFIZER contrefaits saisis en Europe. 3,4 millions en 2007 [41].

En 2015, au japon, le nombre de médicaments falsifiés qui n'ont pas passé la douane a été multiplié par 100 par rapport au nombre de 2005, beaucoup de ces médicaments étaient des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5. Dans une enquête conjointe menée auprès de quatre fabricants et distributeurs de médicaments contre les troubles de l'érection en 2016, 40 % des les échantillons

testés ont été falsifiés. Le TADALAFIL falsifié a également ont été signalés aux États-Unis, au Canada, et Australie [78].

Deux analyses différentes ont permis d'estimer la taille du marché pour le SILDENAFIL illicite. D'après ces analyses, il a été estimé que 0,6 à 2,5 millions d'homme pourrait être exposés aux SILDENAFIL contrefait en Europe. A titre de comparaison, l'institut mondiale de statistique santé (NORWALK,CT) estime que 2,5 millions est le nombre d'utilisateurs du SILDENAFIL légal en 2006[41].

Au moins un peu de principe actif été présent dans le viagra contrefait qui a été saisi par Medical Control Agency of the United Kingdom (40 à 100% du dosage étiqueté). Une portion (n = 2383) d'agents pharmaceutiques saisis par les autorités (comprenant douanes, forces de l'ordre et agences sanitaires) pour des soupçons de viagra contrefait ont été transmis à PFIZER entre 2005 et 2009 pour des analyses. Selon ses analyse un dosage incohérent en principe actif de 0 à supérieur à 200% de la dose indiquée. Ainsi que des impuretés et des ingrédients potentiellement dangereux ont été trouvés [41].

Seuls 10,1% des échantillons étiquetés viagra 100mg ont été retrouvés à 10% de la puissance du comprimé annoncé [41]. Un échantillon de viagra contrefait provenant de la Hungary été trouvé qu'il contient l'amphétamine seule, qui est un stimulant avec un effet potentiel [41]. Le viagra contrefait saisi en Royaume unie été trouvé qu'il contient de la caféine et lactose en vrac, avec seulement 40 mg du SILDENAFIL. La poudre de talc, des peintures de qualité commerciale et des principes actifs pour des produits pharmaceutiques complètement différents trouvés dans un sous ensemble échantillons de viagra contrefait [41].

Le paracétamol et le métronidazole, un anti infectieux et anti parasitaire, a été trouvé dans des viagra illicites [41]. Même l'encre de l'imprimante a été utilisé pour la coloration des comprimés en bleue. En outre, un grand nombre d'impuretés non identifiés ont été trouvé aussi dans des comprimés [41].

L'institut national néerlandais pour la santé publique de l'environnement (RIVM) à analyser 370 échantillons de viagra illicite collectés de 2000 à 2004 et a constaté que seul 10 sont authentiques [41]. Dans la plupart des cas, le SILDENAFIL été présent dans l'échantillon mes à une quantité inférieure à celle déclarée, autres substances pharmaceutiques ont été trouvées (amphétamine, le clomifène, le chloramphénicol, la dipyronne, fluoxétine , tadalafi, acide gamma amino butyrique, yohimbine, caféine, l-argénine, indigotine et quinine) [41].

Dans une enquête suivie par trois laboratoires gouvernementaux aux pays bas (RIVM, le nederlands, Forensisch instituut, et le laboratoie de la douane) un nombre accru d'imitations de produits érectogènes ont été trouvés. De 50% en (2000 à 2004) à 65% en (2005 à 2006) [41]. L'imitation la plus courante été Kamagra un médicament contenant du SILDENAFIL qui fabriqué par un laboratoire pharmaceutique indien légitime. Toutefois, ce composé n'est pas autorisé ni en union européen ni aux états unis. Le SILDENAFIL a été trouvé dans 69% des 95 produits non controlés « contrefaits », y compris Kamagra [41].

Le TADALAFIL, n'a représenté que 2% dans l'analyse précédente, a comptabilisé 25 échantillons et le VARDENAFIL 6 échantillons [41].

2.2.2.2. Au niveau national

➤ Vente dans les rues :

– Vente par les migrants subsahariens au Maroc

Les migrants subsahariens vendent des produits médicamenteux hors monopole pharmaceutiques, ce qui pose problème pour la santé des patients en grand danger. Une recherche de produits pharmaceutiques commercialisés par ces migrants a été réalisée à deux villes Rabat et Casablanca au Maroc [43]. 39% des produits médicamenteux répertoriés sont des produits destinés pour la dysfonction érectile [43].

Les spécialités trouvées sont :

- Pugerey Cp de SILDENAFIL
- Hiegra 120 Cp de SILDENAFIL
- Vegara SILDENAFIL Cp de SILDENAFIL
- Black cobra Cp de SILDENAFIL
- Lion power Cp de SILDENAFIL
- Pramo's ex Cp de SILDENAFIL
- Yoga-100 Cp de SILDENAFIL
- Nevigra Cp de SILDENAFIL
- Davigra Cp de SILDENAFIL

Toutes ces spécialités sont originaires de l'Inde, sauf pour le Vegara SILDENAFIL qui est originaire du Bangladesh [43].

En plus des produits pharmaceutiques médicamenteux, les migrants subsahariens vendent quatre produits dites d'origine naturelle contre la dysfonction érectile, mais ils sont déjà déclarés aux états unis, Australie et en Danemark comme des produits illicites contenant des principes actifs non déclarés, ils sont adultérés par le SILDENAFIL [43].

Il s'agit de :

- Tiger King
- Black diamond
- African viagra
- Maxman capsule

Les quatre produits sont tous originaires de la chine [43].

➤ Quelques chiffres

Les IPDE5 depuis leur mise au marché pour le traitement de la dysfonction érectile, font souvent l'objet de contrefaçon et falsification. Ainsi, beaucoup de produits qui sont présentés comme possédant des ingrédients naturels, sont mélangés de façon illégale avec les IPDE5 ou leurs analogues, et se trouve au marché en ventre libre et anonyme [56].

L'IPDE5 le plus contrefait au monde est le SILDENAFIL. Au MAROC, les unités de la gendarmerie royale ont intercepté 300 000 comprimés de SILDENAFIL dans le marché parallèle [56].

Puis, quatre spécialités pharmaceutiques ont été étudiées afin de les contrôler en étudiant leurs caractéristiques générales, identification et quantification du principe actif, avec une recherche des impuretés par la chromatographie [56].

Les résultats ont montré que toutes les 4 spécialités ne sont pas conformes aux exigences décrites par la pharmacopée en vigueur [56].

En détail ;

- Non-conformité d'étiquetage
- Un sous dosage du YOGA100*
- Les compléments alimentaires Puregrey et geinseng fort sont adultérés par le SILDENAFIL
- La teneur des impuretés est supérieure à 0,5% pour les 4 produits

En conclusion ce contrôle de qualité réalisé sur ces produits a confirmé la falsification qui concerne les IPDE5 au Maroc, notamment la présence de substances appelées « drogues de synthèses » qui sont des analogues synthétiques et qui sont difficile à caractérisés et identifiés suite au manque de normes de références [56].

- L'opération QANOON : est opération pluriannuelle qui été effectuée au moyen orient et l'Afrique du nord y compris le Maroc, permet la saisie de produits médicaux illicites, inclus les stimulants sexuels, d'une valeur de 14 millions USD. Ainsi, en 2020 cette opération a permet la saisie de 20 millions d'articles contre 1,4 millions articles en 2018 [55].

2.2.3. Les principaux facteurs favorisant de la contrefaçon des IPDE5

2.2.3.1. La mondialisation

La mondialisation du marché pharmaceutique au cours de ces dernières années a facilité la commercialisation des IPDE5 contrefaits partout dans le

monde. Ainsi, de nouvelles dispositions de commerce ont apparues, ont causées la perte de contrôle et de traçabilité de ces médicaments :

- Echanges libres à travers les frontières
- Echanges dans les zones franches portuaires
- Commerce en ligne, promotion et échanges passant par plusieurs intermédiaires [31].

2.2.3.2. La rentabilité élevée

La fabrication d'un comprimé de faux viagra coûte 0,05 dollar, s'il est vendu sur internet par (3 dollars) ou sur le marché officiel par (10 dollars), donc des bénéfices de 60 à 200 fois plus grands [57].

2.2.3.3. L'absence législation ou manque de rigueur de son application

Quand on a une faible législation au niveau de la fabrication et de distribution de médicaments les contrefacteurs peuvent facilement échapper aux poursuites [31].

2.2.3.4. La faiblesse ou l'absence des autorités nationales de réglementation pharmaceutique

Si les autorités de réglementation pharmaceutiques ne disposent pas de compétences techniques, de ressources et de moyens de contrôler l'application des règles, on aura l'importation, la fabrication et la distribution des IPDE5 contrefaits sans surveillance [31].

2.2.3.5. Les sanctions inappropriées

La gravité de la contrefaçon des IPDE5, comme tous les médicaments, n'est pas sanctionnée convenablement. Ce qui a encouragé l'implication des organisations criminelles nationales et internationales dans ce trafic illicite [31].

2.2.3.6. L'internet

Facilite l'accès des consommateurs aux médicaments sans prescriptions ni surveillance, par conséquent l'augmentation de la vente des IPDE5 surtout dans les pays développés [58].

2.2.3.7. Cout élevée et ruptures de stock

Le cout élevé ou l'absence disponibilité des IPDE5 dans les officines poussent consommateurs vers la recherche d'autres alternatives moins chères, par conséquent ils tombent dans les mains des contrefacteurs, soit en achetant des IPDE5 contrefaits ou des produits adultérés par des analogues synthétiques [31].

2.2.3.8. Développement de la fabrication clandestine des médicaments

Les contrefacteurs imitent plus facilement les médicaments originaux grâce aux technologies actuelles développées et disponibilité de la matière première [31].

2.2.3.9. Autres

Collaboration insuffisante entre les secteurs intéressés, la corruption et insuffisance de sensibilisation de la population par les dangers de ces produits contrefaits [31]

2.2.4. Les impacts de la contrefaçon des IPDE5

2.2.4.1. Sur la santé publique

2.2.4.1.1. Risques directs

La présence d'une substance pharmaceutique inconnue et/ou les impuretés peuvent entraîner des effets indésirables graves, voire la mort [41]. La variabilité de la posologie et les erreurs d'étiquetage peuvent entraîner un surdosage accidentel. En outre, les doses incorrectes ou les descriptions incomplètes de la composition des produits créent un risque important d'interactions médicamenteuses [41].

Les indications minimales ou incorrectes sur les contre-indications peuvent entraîner des effets indésirables graves. Parce que les ingrédients inertes ne procurent aucun avantage thérapeutique, les patients ne sont pas traités et peuvent être découragés de chercher une aide supplémentaire parce qu'ils croient que les médicaments ne sont pas efficaces pour eux [41].

2.2.4.1.2. Risques indirects

Utilisation non supervisée du PDE5, en particulier par les hommes avec la DE et les maladies comorbides les plus courantes (par exemple l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète) qui peuvent survenir. Comme ces maladies comportent un risque important de morbidité ou de mortalité, les hommes qui refusent de consulter un médecin pour discuter de leur DE perdent également une occasion de diagnostiquer des éventuelles étiologies sous-jacentes. Il s'agit d'une inquiétude car il a été démontré que les hommes ayant des problèmes de santé sont moins susceptibles de consulter un médecin que les femmes [59]. Utiliser des médicaments qui ne sont pas ce qu'ils sont censés être ne fournit aucune base pour

déterminer l'efficacité d'un médicament ou fournissant des conseils pour une utilisation future. Il est important de noter que la prise en charge des effets indésirables d'un produit inconnu est difficile et peut-être dangereuse. Les statistiques relatives aux événements indésirables et aux décès qui en résultent de produits contrefaits semblent faibles par rapport à la quantité de PDE5 illicite est disponible. Toutefois, les fournisseurs travaillent en dehors de toute autorité de régulation, qui rend les défauts et les effets indésirables des médicaments difficiles à reconnaître, surveiller ou rappeler.

2.2.4.2. Autres impacts

Sociaux : menace toute la société, sur l'industrie pharmaceutique : perdre un part du marché, baisse le chiffre d'affaires.



PARTIE PRATIQUE



I. Introduction

La dysfonction érectile (DE) est un trouble sexuel qui a un impact considérable sur la qualité de vie des patients masculins et de leurs partenaires. La DE est définie comme l'incapacité d'initier ou de maintenir une érection pour un rapport sexuel satisfaisant [60]. Une étude du Massachusetts Male Aging a extrapolé que 52% des hommes âgés de 40 à 70 ans ont signalé un certain degré de DE [62]. En outre, le risque d'impuissance complète passe de 5 % à 15% pour les patients âgés de 40 à 70 ans [61].

Après la découverte fortuite du premier inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) par le laboratoire pharmaceutique américain PFIZER, le SILDENAFIL VIGRA® a été breveté en 1996. Des recherches ont conduit au développement de cette classe thérapeutique, avec l'apparition de nouvelles molécules qui se diffèrent au SILDENAFIL par leurs profils pharmacocinétiques, le TADALAFIL et le VARDENAFIL (brevetés en 2003) [15]. En 2005 le SILDENAFIL dans la spécialité REVATIO* a obtenu une nouvelle autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire [15]. Puis en

2012 et grâce à sa rapidité d'action par rapport aux autres, AVANAFIL a obtenu son AMM pour le traitement de la DE [15]. Les inhibiteurs de la PDE5 agissent sélectivement sur le tissu érectile, provoquant une relaxation des muscles lisses du pénis et une vasodilatation conduisant à l'érection du pénis [63,64,65].

Suite à leur efficacité, leur bonne tolérance et leur facilité d'emploi les IPDE5 sont considérés comme le traitement de première intention contre la DE [79], non seulement parce qu'ils sont avérés être des agents pharmacologiques efficaces pour traiter les troubles de l'érection, mais ils ont également encouragé davantage les hommes à consulter un médecin [62]. Les IPDE5 ont connus jusqu'au aujourd'hui un grand succès, et ce qui dit grand succès dit grande demande mondiale, donc une grande rentabilité [15].

Les changements que subit le marché pharmaceutique, à cause de la mondialisation, ont favorisé la contrefaçon des médicaments en général [42]. La classe des IPDE5 est la classe médicamenteuse la plus contrefaite au monde [42]. Selon les saisies nationaux et internationaux, les IPDE5 souvent font l'objet de contrefaçon, falsification ou ajoutés à des préparations dites d'origine naturelles contre dysfonction érectile [56].

Partant de ces considérations liées à la grande l'utilisation des IPDE5 dans la prise en charge et le traitement de la DE au niveau mondiale et national, le travail proposé a pour objectifs principaux, une évaluation pharmaco-économique et surtout de pharmacovigilance afin de déceler s'il existe ou non une pharmacodépendance silencieuse aux IPDE5 après utilisation au Maroc.

II. Matériels et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive étalée sur une durée de 3 mois, entre novembre 2020 et janvier 2021. Cette étude est réalisée au moyen d'un questionnaire.

2. Méthodes

Cette étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire comportant 9 items concernant les vasodilatateurs IPDE5 utilisés dans le traitement et la prise en charge de la dysfonction érectile publie en ligne. La collecte de données a été réalisée à travers un formulaire mis en ligne.

3. Population cible

Ont été inclus dans cette étude les homes utilisateurs des IPDE5 au Maroc.

Ont été exclus les homes qui n'utilisent pas les IPDE5.

4. Analyse statistique

Les données ont été enregistrées directement et analysées automatiquement sur la plateforme Google forms.

Le calcul des pourcentages est donné directement sous forme de graphique que nous avons consulté sur Google drive, puisque le questionnaire a été mis en ligne sous forme d'un formulaire.

III. Résultats

1. Description

Nous avons élaboré un questionnaire de 9 items qu'on a publié sous forme d'un formulaire en ligne, nous avons pu avoir les réponses de 31 participants.

2. Données sociodémographiques

- Répartition selon l'âge

Les utilisateurs des IPDE5 au Maroc appartiennent à toutes les tranches d'âge. Une répartition différente en nombre d'utilisateurs en fonction de la classe est observée. Majorité des utilisateurs ont un âge entre 50 et 55 ans.

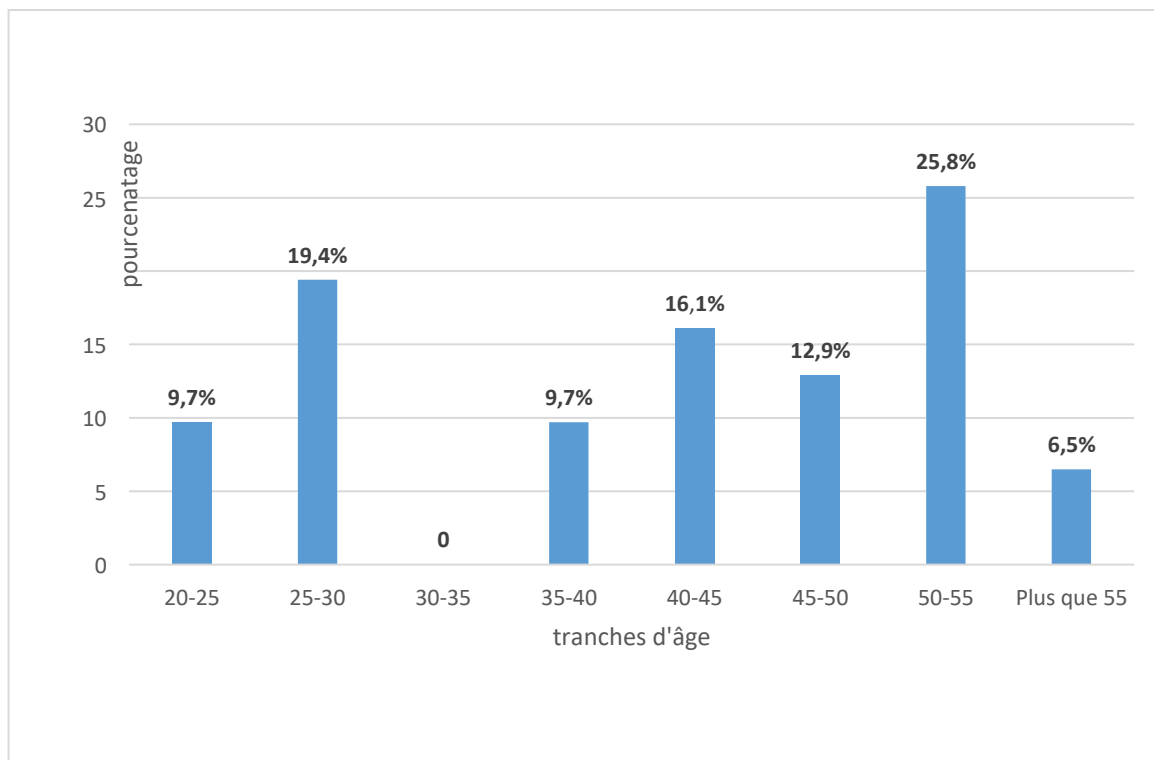


Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'âge

➤ Répartition en fonction des antécédents pathologiques :

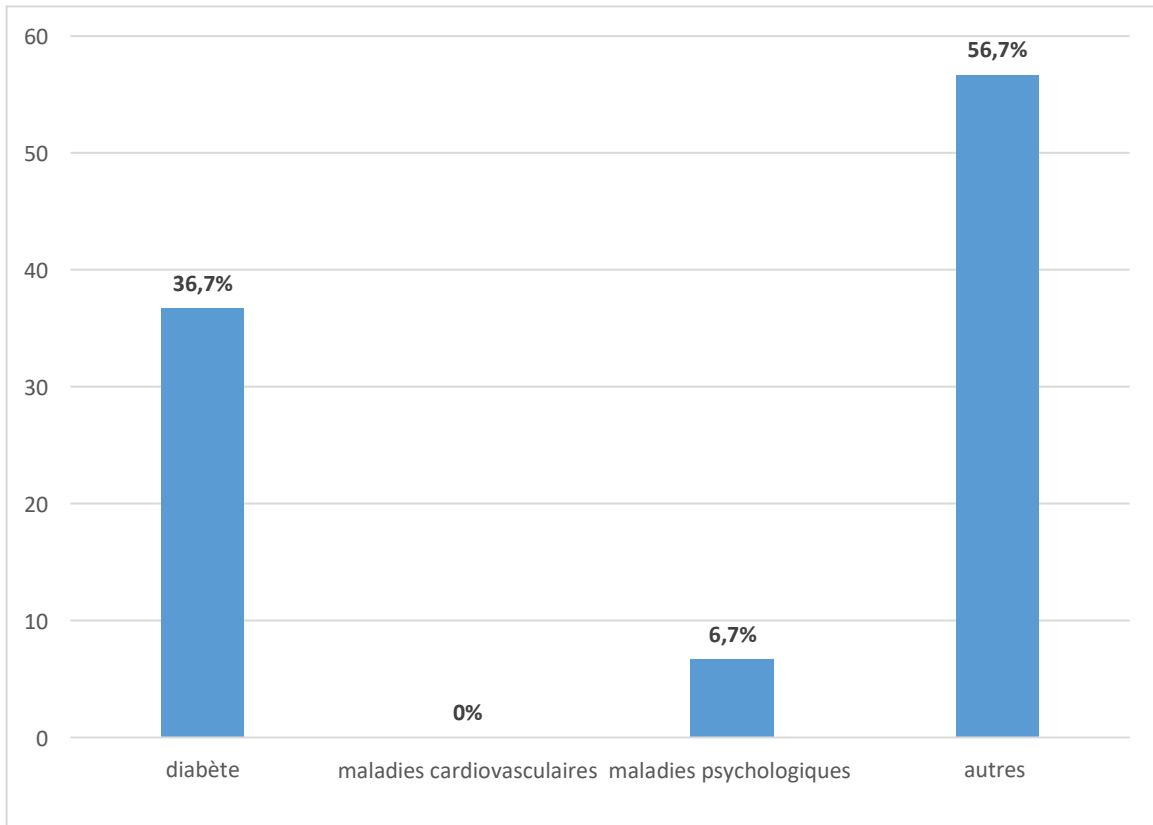


Figure 5 : Répartition en fonction des maladies associées

Dans notre étude nous avons trouvé que la majorité des utilisateurs des IPDE5 n'ont pas spécifié la pathologie associée. Le diabète est la pathologie la plus incriminée spécifiée

3. Données pharmacologiques

➤ Répartition selon le médicament utilisé

Le SILDENAFIL est l'IPDE5 le plus utilisé au Maroc, suivi par le TADALAFIL.

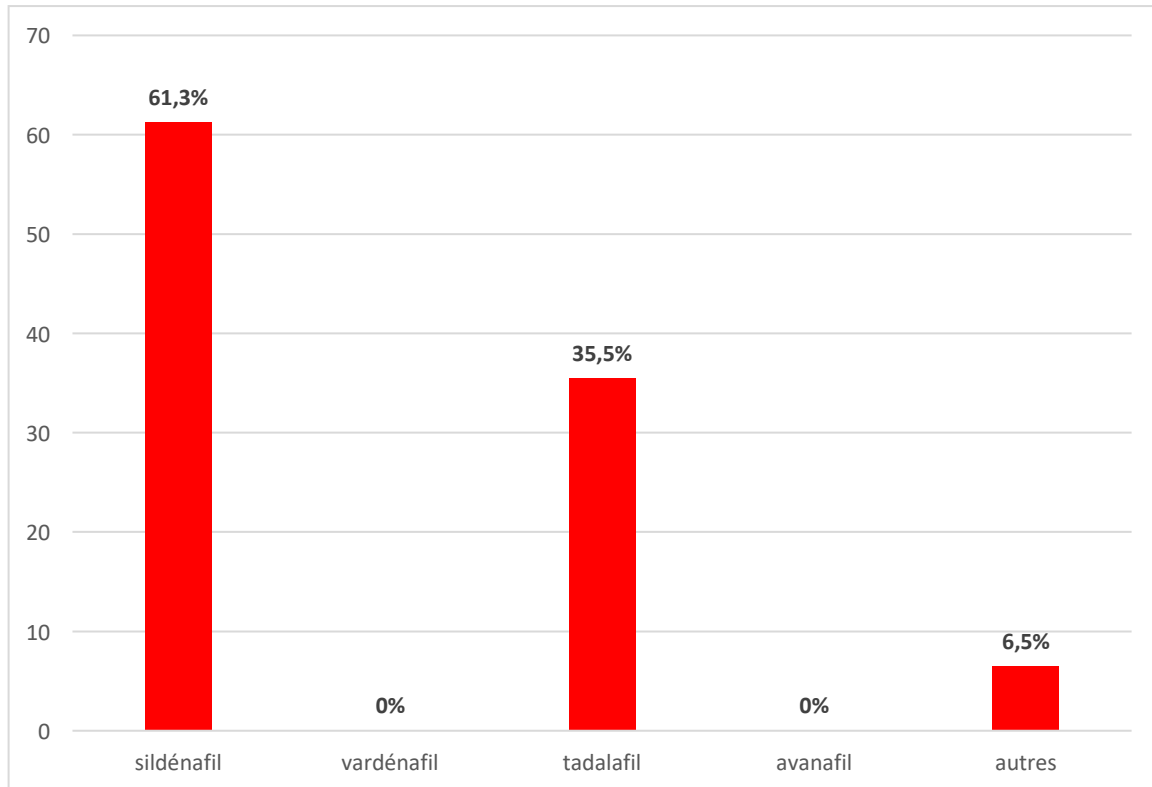


Figure 6 : Répartition selon la molécule utilisée

Répartition selon la manière de prise « sur ordonnance ou par automédication »

La majorité des patients prennent les IPDE5 par automédication.

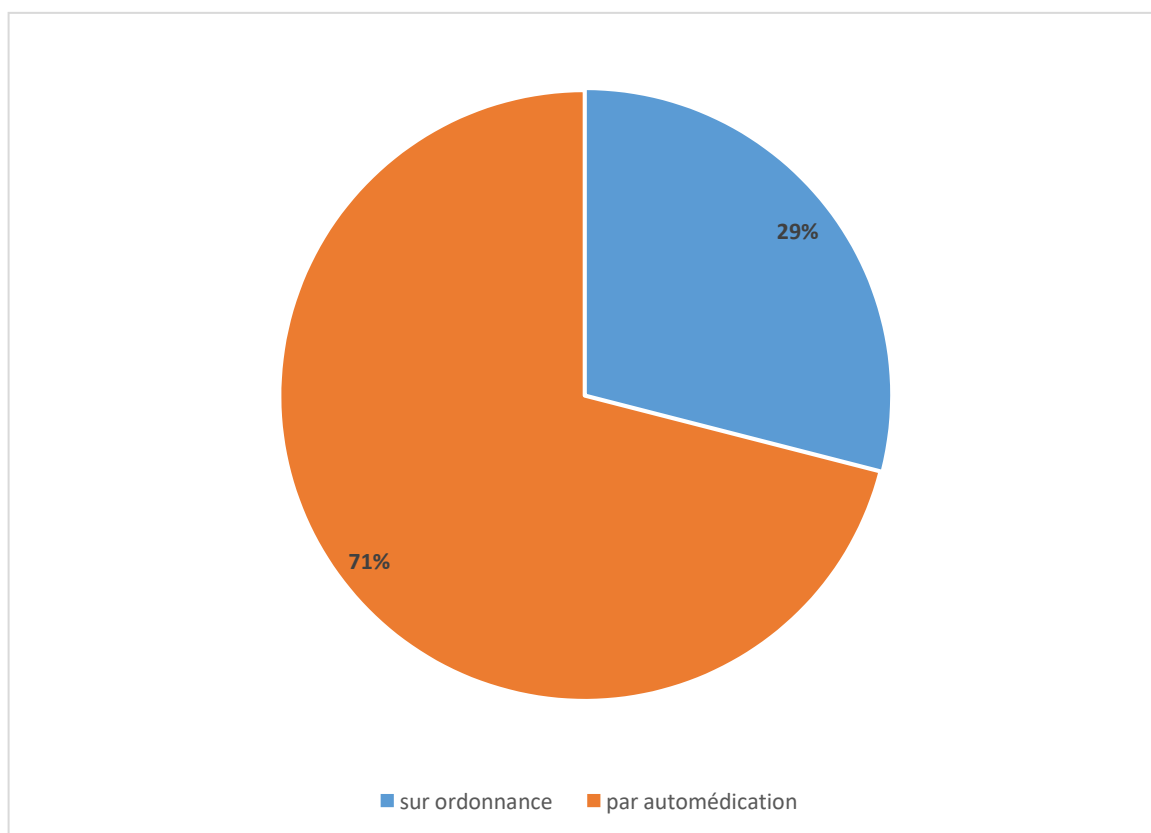


Figure 7 : Répartition selon la manière de prise

➤ Répartition selon la durée de prise

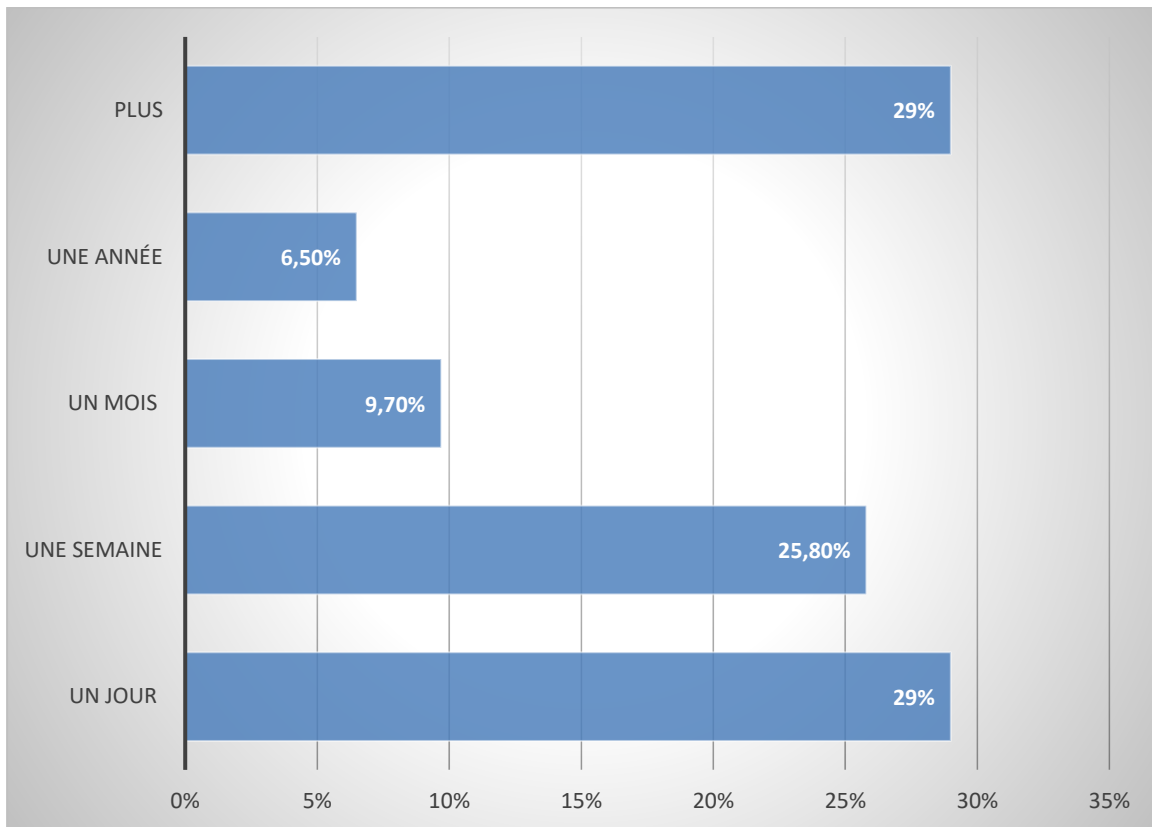


Figure 8 : Répartition selon la durée de prise

➤ Répartition selon la posologie et fréquences de prise

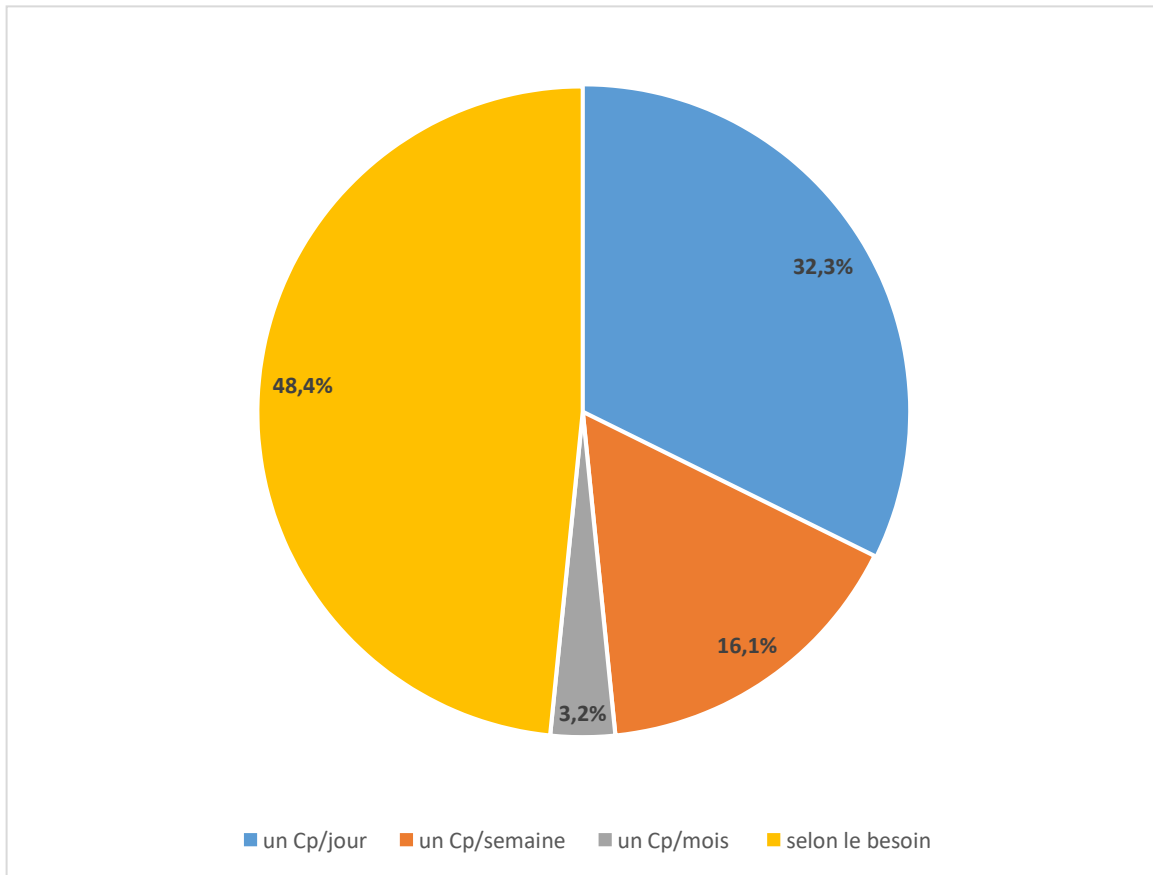


Figure 9 : Fréquences de prises

La grande partie des patients prennent les IPDE5 selon le besoin.

4. Données de pharmacovigilance

- Données concernant la dépendance aux IPDE5

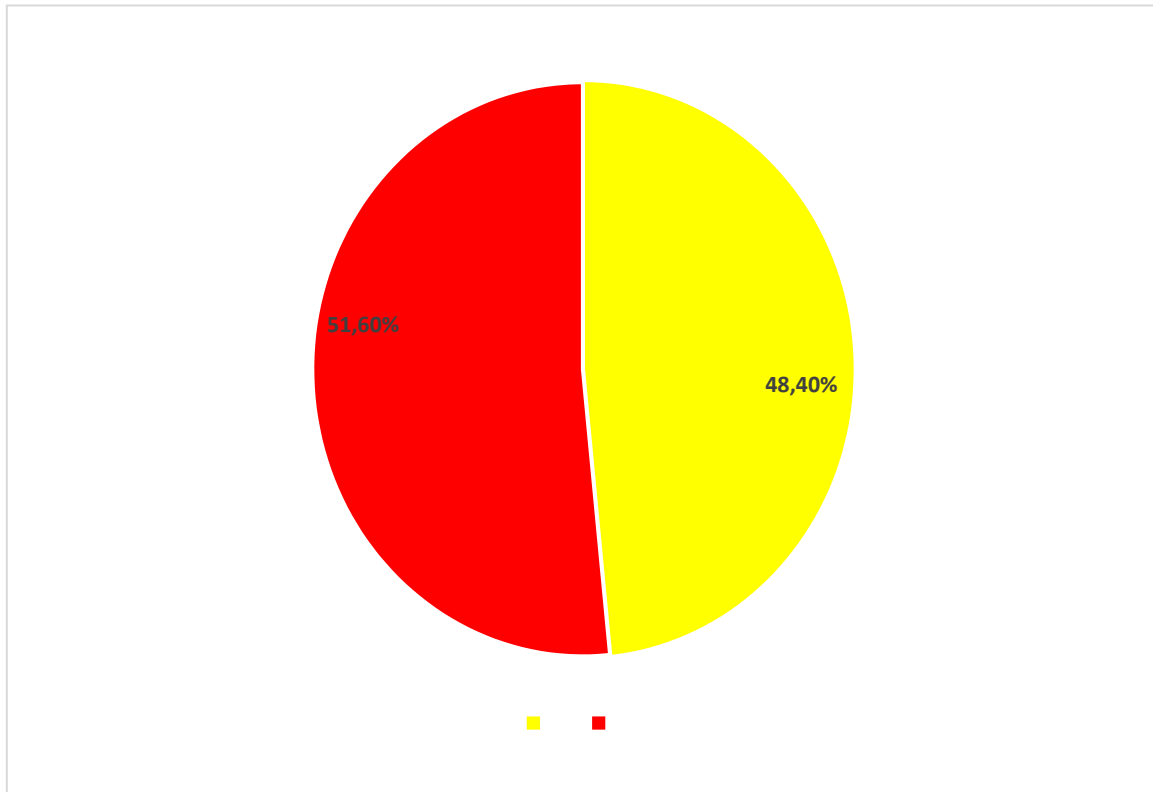


Figure 10 : Répartition des patients selon leur dépendance aux IPDE5.

- **Oui** : patients peuvent réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux ipde5
- **Non** : patients ne peuvent pas fonctionner sans IPDE5.

➤ Après quelle prise ?

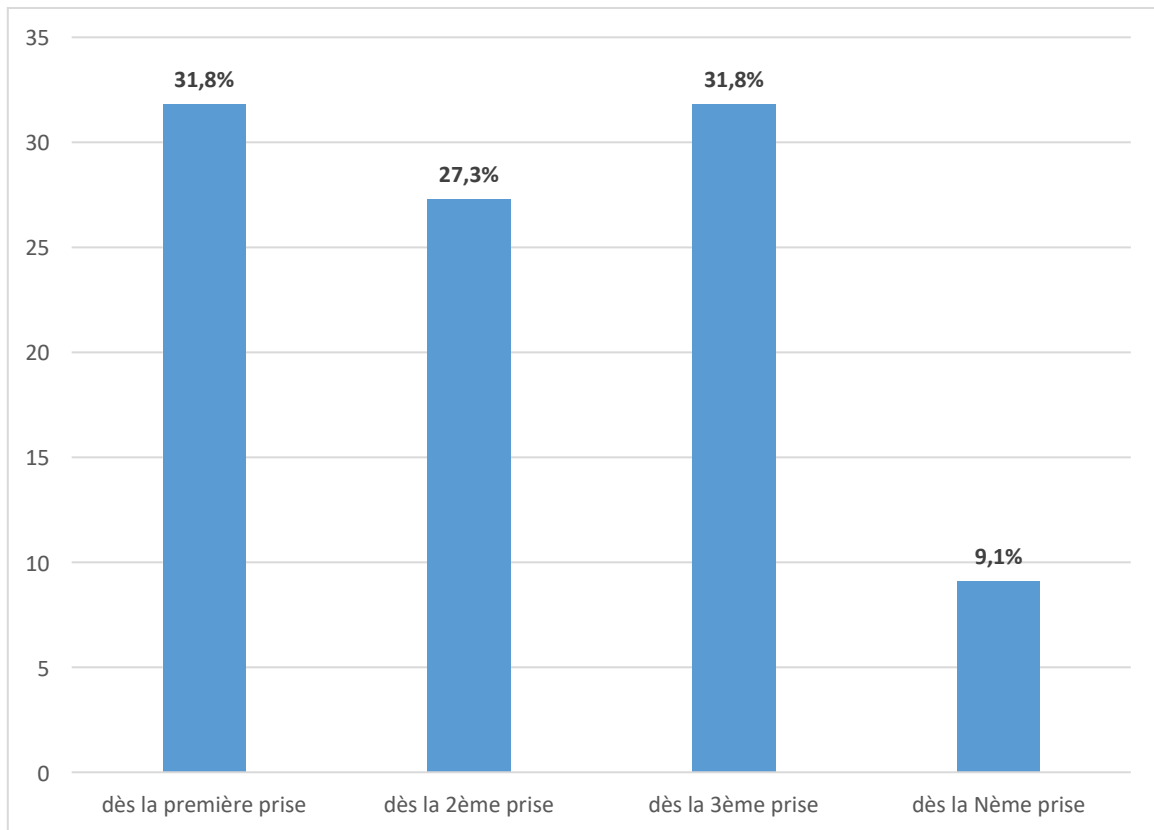


Figure 11 : Répartition selon la prise juste avant la dépendance

➤ La tolérance des effets indésirables

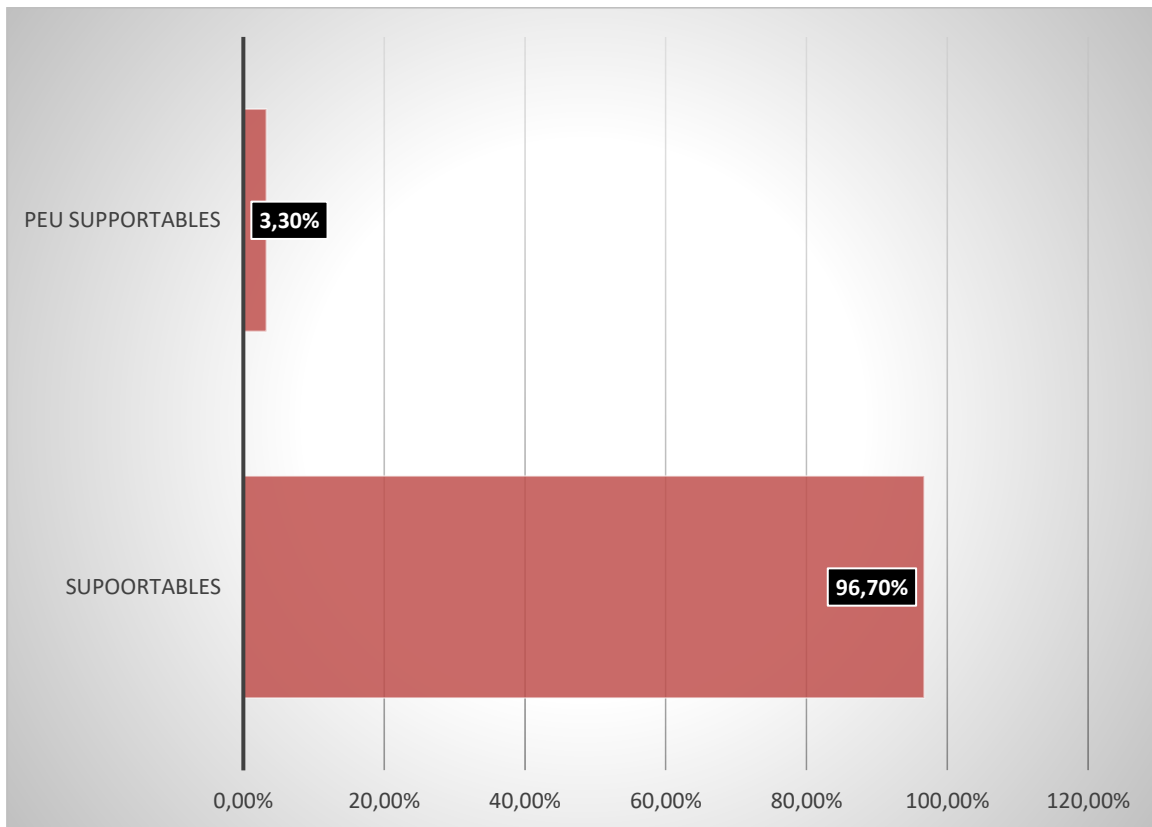


Figure 12 : Répartition selon la tolérance des effets indésirables.

Presque la totalité des utilisateurs des IPDE5 supportent les effets secondaires.

5. La qualité de vie

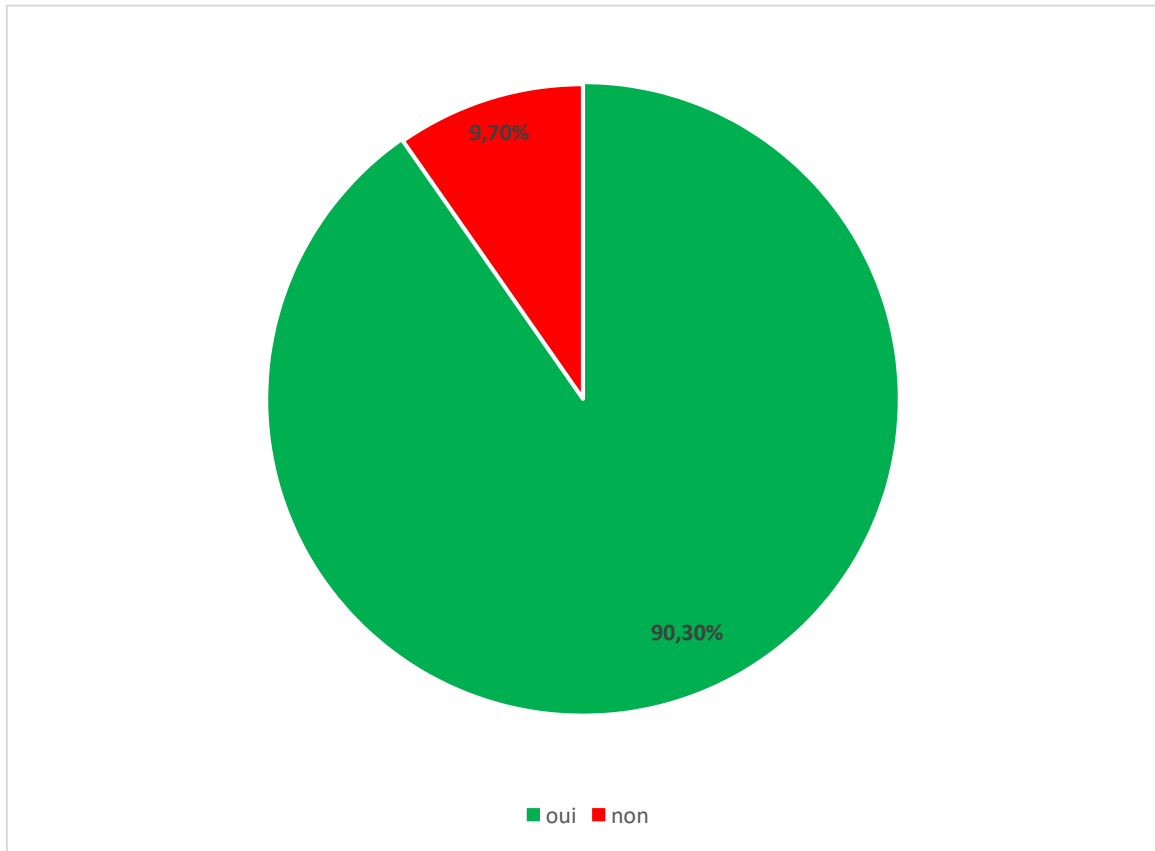


Figure 13 : Répartition selon l'amélioration de la qualité de vie

- **Oui** : la qualité de vie est améliorée avec la prise des IPDE5
- **Non** : la qualité de vie n'est pas améliorée avec la prise des IPDE5.

6. Données économiques

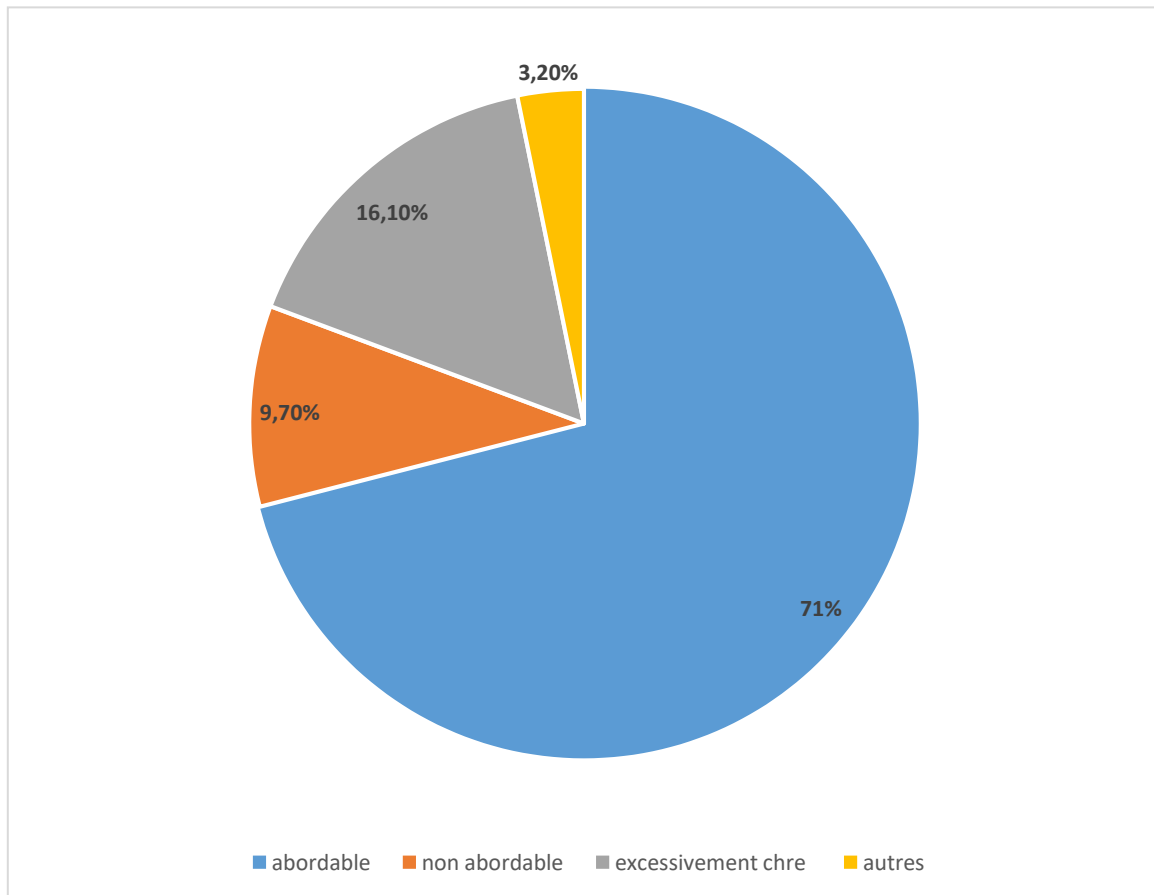


Figure 14 : Répartition selon le cout du traitement pour les patients.

IV. Discussion

Dans notre étude nous avons trouvé que les pourcentages qui représentent les tranches d'âge sont différents, avec dominance de deux tranches d'âge, 25 à 30 ans 19,4% et 50 à 55 25,5%.

Il apparaît que la majorité des utilisateurs des IPDE5 ont un âge compris entre 50 et 55 ans représente 25,8%, ce qui est conforme aux résultats d'une étude réalisée par Massachusetts Male Aging, 52% des hommes ont un âge compris entre 50 et 70 ans ont souffert de la DE [38].

En parlant des pathologies associées, on trouve dans notre étude que :

- Le diabète comme pathologie associée chez 36,7% des patients. Selon une étude de la relation entre la dysfonction érectile (DE) et le diabète chez 189 hommes [> 40 ans] fréquentant des centres de soins de santé primaires au Maroc. Sur les 89 hommes diabétiques, 82% souffraient de DE alors que seulement 17% des 100 hommes non-diabétiques en souffraient. La fréquence des DE chez les hommes diabétiques augmente avec l'âge, passant de 60 % chez les 40-49 ans à 94,95 % chez les ≥ 60 ans [de 6,3 % à 35,4 % chez les hommes non diabétiques pour des âges similaires]. La DE a été signalée par 93,3 % des hommes diabétiques qui étaient diabétiques depuis plus de 15 ans. La fréquence de la DE ne différait pas selon le type de diabète, mais elle était significativement plus fréquente chez les hommes diabétiques ayant un faible niveau d'éducation et souffrant d'hypertension [66].

- Une maladie psychiatrique ou psychotique chez 6,7% comme pathologie associée dans notre étude. Selon une étude réalisée au service de psychiatrie à l'hôpital Ibn Nafiss CHU Mohammed VI Marrakech au Maroc publiée en 2019,

les hommes qui ont subi un épisode dépressif de 8 mois et d'intensité de 55%. 40% d'entre eux présentait des troubles de l'érection. Ainsi le degré d'altération de la fonction sexuelle globale était lié au degré et de la durée de la depression [67]. Autres maladies comorbides 56,7% des patients, représente la grande partie des patients répondus. Il se peut que la pathologie sous-jacente une affection- urogénitale, tabac, facteurs hormonaux ou encore médicamenteux, cette difficulté de diagnostiquer la pathologie en cause de la DE est liée à l'aptitude des hommes à évoquer ce problème avec leur médecin, et seulement le un quart d'entre eux consultent un médecin [68].

Les patients qui ont des maladies cardiovasculaires comme pathologies associées à la DE représente 0% dans notre enquête.

En ce qui concerne les molécules les plus utilisées, nous avons trouvé que le SILDENAFIL est l'IPDE5 les plus utilisée avec un pourcentage de 61,3% par les patients au Maroc, suivi par le TADALAFIL 35,5%, et 6,5% des patients utilisent autres IPDE5. Pour la VARDENAFIL et AVANAFIL on a pas trouvé des patients utilisateurs dans notre enquête.

Au Maroc comme dans tout le monde, il existe de nombreuses approches thérapeutiques contre la DE, y compris le traitement et la prise charge médicamenteuse. Dans le traitement médicamenteux contre la DE on trouve plusieurs classes thérapeutiques, celle des IPDE5 est considérée comme le traitement médicamenteux de première intention contre la DE [69]. Les IPDE5 sont largement considérés comme une sorte de médicament idéal [70].

La majorité des patients dans notre étude 71% prennent les IPDE5 par automédication, contre seulement 29% qui les prennent sur ordonnance. Il s'agit des IPDE5 acheté de la rue, via l'internet ou encore à partir des migrants

subsahariens au Maroc [43], au niveau des pays développés, c'est l'achat via l'internet qui domine.

A partir de la répartition des patients selon la durée de prise, on observe que 29% ont pris les IPDE5 pendant un jour, 6,5% une semaine, 9,7% un mois, 25,8% pendant une année et 29% plus qu'une année.

Et à partir de la répartition des patients selon la posologie de prise, on observe que 32,3% prennent les IPDE5 une fois par jours, 16,1% une fois par semaine, 3,2% une fois par mois, et 48,4 selon le besoin. D'après la posologie d'emploi il faut prendre l'IPDE5 à jeun ou lors d'un repas par voie orale 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle [29,30,31,12].

Il apparait dans notre étude qu'il existe une dépendance aux IPDE5 suite à leur utilisation, puisque les patients qui ne peuvent pas réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux IPDE5 représente 51,6% du total des patients, contre 48,4% qui peuvent réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux IPDE5.

A partir de la répartir des réponses des patients selon la dose à partir de laquelle la dépendance apparue, 31,8% dès la première prise, et 27,3% dès la deuxième prise, 31,8% dès la troisième, il apparait que cette dépendance aux IPDE5 survient chez la majorité des patients dans notre enquête juste après les doses les plus précoces, contre une minorité 9,1% des patients chez qui cette dépendance a arrivé tardivement.

Presque la totalité 96,7% des patients dans notre étude ont déclaré que les effets indésirables causés par les IPDE5 contre la DE sont supportables. Malgré le fait qu'aucune preuve de haute qualité comparant l'efficacité et la sécurité des

IPDE5 est actuellement disponible, les données publiées semblent suggèrent qu'il n'y a pas de différences majeures dans leurs profils de sécurité [70]. De plus, bien que les IPDE5 oraux se sont révélés responsables d'EI par rapport au placebo, ces EI étaient généralement légères et bien tolérées [70].

Dans notre enquête 90,3% des patients leur qualité de vie améliorée après usage des IPDE5, contre seulement 9,7% des patients dont leur qualité de vie n'est pas améliorée. La DE impacte négativement la qualité de vie des hommes et leur partenaires [71,72], les patients traités par les IPDE5 montrent une grande amélioration de leur qualité de vie et de l'humeur, ainsi une bonne observance au traitement contre la DE et les pathologies associées [73,74].

Parlant des données économiques trouvées dans cette enquête, nous avons trouvé que 71% des patients trouve que le prix des IPDE5 est abordable, 9,7% non abordable, et 16,1% excessivement cher, contre 3,2% des patients n'ont spécifié en cochant « autres ». Le prix des IPDE5 impacte directement l'observance thérapeutique, en France, une moyenne de 35% des patients traités contre la DE par les IPDE5 ne sont pas observant à cause du coût élevé du traitement [75].

V. Limites et forces de l'étude

Dans notre étude nous avons trouvé les limites suivantes :

La rareté de documentation concernant le thème étudié au niveau international et national, pour cela nous n'avons pas pu étudié le marché informel et contrefaçon des IPDE5 proprement.

Le nombre de participants qui n'été pas à l'échelle de nos espérances, même la diffusion du questionnaire sous forme de formulaire en ligne chez les

pharmaciens au Maroc été grande, nous n'avons pu avoir que 31 réponses sur trois mois. Vu la collaboration des patients au Maroc qui considère toujours la dysfonction érectile un sujet tabou.

VI. Conclusion

Nous avons réalisé une enquête afin de collecter des données de pharmacovigilance et de pharmaco-économie concernant l'utilisation des IPDE5 contre la DE au Maroc. Nous avons trouvé que les IPDE5 contre la DE utilisés par les patients appartenant à toutes les tranches d'âge plus de 20 ans, avec de nombreuses pathologies sous-jacente, et utilisent le plus souvent le SILDENAFIL par automédication selon le besoin comme dans tous les pays du monde. Ainsi, plus que la moitié de ces patients ne peuvent pas réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux IPDE5, ce phénomène de dépendance peu arriver après n'importe qu'elle administration d'IPDE5 selon les résultats de notre étude. De plus, presque la totalité de ces patients ont déclaré que leur qualité de vie est améliorée après l'utilisation des IPDE5 avec des effets indésirables supportables. Et la majorité d'entre eux trouve les prix de ventes des IPDE5 abordable.

Des études supplémentaires doivent être effectuées avec un grand nombre de participant, afin de déceler ce phénomène de dépendance aux IPDE5 après utilisation chez les jeunes hommes et sans pathologies sous-jacente.



CONCLUSION GENERALE



Les IPDE5 ont connus un très grand succès depuis leur découverte parce qu'ils sont facile à utilisés, efficaces et bien tolérés, et leur profil bénéfice/risque très favorable. De ce fait ils sont des médicaments largement utilisés et partout dans le monde. Cette grande réputation mondiale à donner une grande rentabilité aux fabricants. le marché mondial des médicaments contre les troubles de l'érection a été évalué à environ 4,82 milliards de dollars en 2017 et devrait générer des revenus d'environ 7,10 milliards de dollars d'ici la fin de 2024, avec un taux de croissance annuel composé d'environ 5,70% entre 2018 et 2024, ce qui conduit au détournement de médicaments le plus grand au monde. Jusqu'au présent il n'y'a pas de données précises concernant la quantité des médicaments contrefaits y compris les IPDE5, parce que les informations sur ce domaine de commerce vaste, sophistiqué et lucratif sont insuffisantes. Ainsi, il s'agit d'un domaine illicite qui touche tous les pays, surtout ceux avec une réglementation absente ou faiblement appliquée.

Les données de pharmacovigilance et de pharmaco-économie que nous avons collecté concernant l'utilisation des IPDE5 contre la DE au Maroc. Nous avons trouvé que les IPDE5 contre la DE utilisés par les patients appartenant à toutes les tranches d'âge plus de 20 ans, avec de nombreuses pathologies sous-jacente, et utilisent le plus souvent le SILDENAFIL par automédication selon le besoin comme dans tous les pays du monde. Ainsi, plus que la moitié de ces patients ne peuvent pas réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux IPDE5, ce phénomène de dépendance peu arriver après n'importe qu'elle administration d'IPDE5 selon les résultats de notre étude. De plus, presque la totalité de ces patients ont déclaré que leur qualité de vie est améliorée après l'utilisation des IPDE5 avec des effets indésirables supportables. Egalement la majorité d'entre eux trouve les prix de ventes des IPDE5 abordable.

Afin de déceler ce phénomène de dépendance aux IPDE5 après utilisation chez les jeunes hommes et sans pathologies sous-jacente, des études supplémentaires doivent être effectuées avec un grand nombre de participant.



RESUMES



Résumé

Titre: Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : pharmacovigilance et pharmacoéconomie

Auteur : NOUAISSR Azz eddine

Directeur de these : Pr DERRAJI soufiane

Mots clés : Dysfonction érectile - les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 – pharmacovigilance – pharmacoéconomie

Les vasodilatateurs inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 sont des médicaments qui ont connus un grand succès à l'échelle globale dans le traitement et la prise en charge de la dysfonction érectile. Aussi, ces médicaments sont la classe médicamenteuse la plus contrefaite dans le monde. L'objectif du travail proposé est de chercher chez la population Marocaine est ce que les IPDE5 peuvent causer une pharmacodépendance ou non.

Nous avons réalisé une étude descriptive prospective par une recherche bibliographique sur les IPDE5 et un travail pratique sur l'utilisation des IPDE5 au Maroc dont l'objectif principale la recherche de la pharmacodépendance cause par la consommation des IPDE5. L'étude pratique est réalisée par le biais d'un questionnaire publié au Maroc sous forme de formulaire dans une durée de 3 mois.

Les marocains appartenant à toutes tranches d'âge plus de 20 ans ont recours aux IPDE5 dans le traitement et la prise en charge de la DE, le SILDENAFIL est l'IPDE5 le plus utilisé le plus souvent par automédication. La qualité de vie est améliorée et les effets indésirables sont supportables chez Presque la totalité des patients marocains. Ce qui est très important est que plus que la moitié des patients dans notre étude ont déclaré qu'ils ne peuvent pas réaliser leur activité sexuelle sans avoir recours aux IPDE5, ce qui confirme le phénomène de pharmacodépendance silencieuse cause par la consommation des IPDE5.

Summary

Title: Phosphodiesterase 5 inhibitors: Pharmacovigilance and pharmaco-economic

Author: NOUAISSR Azz eddine

Thesis director: Pr DERRAJI soufiane

Key words: Erectile dysfunction - phosphodiesterase 5 inhibitors - pharmacovigilance - pharmaco-economics

Phosphodiesterase 5 inhibitor vasodilators are drugs that have had great success globally in the treatment and management of erectile dysfunction. Also, these drugs are the most counterfeited drug class in the world. The objective of the proposed work is to investigate in the Moroccan population whether IPDE5 can cause drug dependence or not.

We have realized a prospective descriptive study by a bibliographic research on IPDE5 and a practical work on the use of IPDE5 in Morocco whose main objective is the research of the pharmacodependence caused by the consumption of IPDE5. The practical study is carried out by means of a questionnaire published in Morocco in the form of a form within a period of 3 months.

Moroccans belonging to all age groups over 20 years have recourse to IPDE5 in the treatment and management of ED, SILDENAFIL is the most used IPDE5 most often by self-medication. Quality of life is improved and side effects are tolerable in almost all Moroccan patients. What is very important is that more than half of the patients in our study declared that they cannot perform their sexual activity without using IPDE5, which confirms the phenomenon of silent drug dependence caused by the use of IPDE5.

ملخص

العنوان: مثبطات الفوسفوديستراز 5 التيقظ الدوائي واقتصاديات الدواء

المؤلف: نويصر عزالدين

المشرف: الأستاذ الدراجي سفيان

الكلمات الأساسية: ضعف الانتصاب - مثبطات إنزيم فوسفوديستراز 5 - اليقظة الدوائية - اقتصاديات الدواء

إن موسعات الأوعية المثبطة للفوسفوديستراز 5 هي الأدوية التي حققت نجاحًا كبيرًا في جميع أنحاء العالم في علاج ضعف الانتصاب وإدارته. كما أن هذه الأدوية هي أكثر فئات الأدوية تزييفًا في العالم، والهدف من العمل المقترح هو البحث في المجتمع المغربي عما إذا كان IPDE5 يمكن أن يسبب الاعتماد الصامت أم لا.

لقد أجرينا دراسة وصفية مستقبلية من خلال البحث الببليوغرافي حول IPDE5 والعمل العملي على استخدام IPDE5 في المغرب، وكان الهدف الرئيسي منها هو البحث في الاعتماد الصامت الناجم عن استهلاك IPDE5. تمت الدراسة العملية العملية عن طريق استبيان منشور بالمغرب على شكل استمارة على مدى 3 أشهر.

المغاربة الذين ينتمون إلى جميع الفئات العمرية التي تزيد عن 20 عامًا يستخدمون IPDE5 في علاج وإدارة الضعف الجنسي، SILDENAFIL هو IPDE5 الأكثر استخدامًا في كثير من الأحيان عن طريق التطبيب الذاتي. تم تحسين نوعية الحياة ويمكن تحمل الآثار الجانبية لدى جميع المرضى المغاربة تقريبًا. والمهم للغاية هو أن أكثر من نصف المرضى في دراستنا أعلنوا أنهم لا يستطيعون أداء نشاطهم الجنسي دون اللجوء إلى IPDE5، مما يؤكد ظاهرة الاعتماد الصامت بسبب استهلاك IPDE5.



ANNEXES



Le questionnaire utilisé dans la réalisation de cette étude :



Questionnaire :

Le présent questionnaire sur « *Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 : Etude de pharmacovigilance et pharmaco-économie* » s'inscrit dans le cadre d'élaboration d'une thèse pour obtention du diplôme de docteur en pharmacie de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat.

Ce questionnaire est conçu à but purement formatif. Ainsi nous faisons appelle à votre précieuse collaboration et nous vous prions de bien vouloir le remplir, avec le plus de précision possible. Sachez qu'il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses, nous souhaitons connaitre votre avis afin de contribuer à la validité statistique des résultats. Ce questionnaire est anonyme et les réponses sont strictement confidentielles.

Patient :

1- Age :

20-25

25-30

30-35

35-40

2- Les antécédents pathologiques :

- Diabète
- Maladies cardiovasculaire
 - 40-45
 - 45-50
 - 50-55
 - 55 et plus
- Maladies psychologiques et psychiatriques
- Autres :

Pharmacovigilance et pharmaco-économie :

3- Quel médicament vous utilisez ?

- SILDENAFIL
- VARDENAFIL
- TADALAFIL
- AVANAFIL
- Autres

4- La prise de ce médicament est par :

- Automédication
- Sur ordonnance

5- La durée, fréquence et posologie des prises :

- La durée

1 jour

1 semaine

1 mois

1 année

Plus

- La fréquence et posologie des prises

1cp/j

1cp/semain

e 1cp/mois

Selon

besoin

6- Peux-tu t'en passer des inhibiteurs de la PPD5 après utilisation ?

Si oui :

Oui

Non

Après la première prise

Après la 2ème prise

Après la 3ème prise

Après la N éme prise

7- Est-ce votre qualité de vie est améliorée avec la prise des inhibiteurs de la PPD5 ?

Oui

Non

8- Est-ce que le cout du traitement par les inhibiteurs de la PPD5 est :

Abordable

Non abordable

excessivement chers

autres

9- Les effets indésirables ressentis après la prise des inhibiteurs de la PPD5 sont :

supportables

peu supportables

Nous vous remercions pour votre généreuse collaboration et n'hésitez pas à nous faire part de vos remarques :



BIBLIOGRAPHIE



- [1]. Bondil, P. (2004). La dysfonction érectile.
- [2]. Droupy, S. (2005, April). Épidémiologie et physiopathologie de la dysfonction érectile. In *Annales d'urologie* (Vol. 39, No. 2, pp. 71-84). Elsevier Masson.
- [3]. Shamloul, R., & Ghanem, H. (2013). Erectile dysfunction. *The Lancet*, 381(9861), 153-165.
- [4]. Yafi, F. A., Jenkins, L., Albersen, M., Corona, G., Isidori, A. M., Goldfarb, S., ... & Hellstrom, W. J. (2016). Erectile dysfunction. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- [5]. Hatzimouratidis, K., & Hatzichristou, D. G. (2005). A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction. *Drugs*, 65(12), 1621-1650.
- [6]. Colson, M. H., Cuzin, B., Faix, A., Grellet, L., & Huyghes, E. (2018). Les traitements oraux de la dysfonction érectile aujourd'hui, pour quel patient?. *Sexologies*, 27(1), 37-46.
- [7]. Konstantinos, G., & Petros, P. (2009). Phosphodiesterase-5 inhibitors: future perspectives. *Current pharmaceutical design*, 15(30), 3540-3551.
- [8]. Brant, W. O., Bella, A. J., & Lue, T. F. (2007). Treatment options for erectile dysfunction. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 36(2), 465-479.

- [9]. McMahon, C. N., Smith, C. J., & Shabsigh, R. (2006). Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *Bmj*, 332(7541), 589-592.
- [10]. Giuliano, F., Vicaut, E., & Jeanpetit, Y. (2008). Impact des propriétés pharmacocinétiques des IPDE5 sur l'intervalle prise du traitement/rapport sexuel. *Progrès en urologie*, 18(8), 536-542.
- [11]. Giuliano, F., & Droupy, S. (2013). Dysfonction érectile. *Progrès en urologie*, 23(9), 629-637.
- [12]. Résumé des caractéristiques du produit du speda
- [13].] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Avanafil> 14/02/2021
- [14]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sild%C3%A9nafil> 14/02/2021
- [15]. (Faure, S. (2013). "Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5." Actualités Pharmaceutiques 52(530): 51-54.)
- [16]. Dale, D. J.; Dunn, P. J.; Golightly, C.; Hughes, M. L.; Levett, P. C.; Pearce, A .K.; Searle, P. M.; Ward, G.; Wood, A. S. Org. Process Res. DeV. 2000, 4, 17–22. See also Dunn, P. J.; Wood, A. S. European Patent, EP 0 812 845.
- [17]. Dunn, P. J. (2005). Synthesis of commercial phosphodiesterase (V) inhibitors. *Organic process research & development*, 9(1), 88-97.
- [18]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tadalafil> 14/02/2021

- [19]. Reddy, V. V., Naga Brahmeswara Rao, M. V., Reddy, G. M., Mukkanti, K., & Reddy, G. M. (2012). Synthesis and spectral characterization of related substances of Vardenafil, an erectile dysfunction drug. *Synthetic Communications*, 42(23), 3513-3523.
- [20]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Vard%C3%A9nafil> 10/03/2021
- [21]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Udenafil> 10/03/2021
- [22]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Mirodenafil> 10/03/2021
- [23]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Lodenafil> 10/03/2021
- [24]. Toque, H. A., Teixeira, C. E., Lorenzetti, R., Okuyama, C. E., Antunes, E., & De Nucci, G. (2008). Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. *European journal of pharmacology*, 591(1-3), 189-195.
- [25]. William Erb et Laëtitia Chausset-Boissarie 2012. " Viagra®, les clés du succès" l'actualité chimique - n° 363.
- [26]. Maurice, D. H.; Ke, H.; Ahmad, F.; Wang, Y.; Chung, J.; Manganiello, V. C. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2014, 13 (4), 290–314.
- [27]. Francis, S. H.; Blount, M. A.; Corbin, J. D. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular mechanisms and physiological functions. *Physiol. Rev.* 2011, 91 (2), 651–690.

- [28]. Hsieh, C. M., Chen, C. Y., Chern, J. W., & Chan, N. L. (2020). Structure of Human Phosphodiesterase 5A1 Complexed with AVANAFIL Reveals Molecular Basis of Isoform Selectivity and Guidelines for Targeting α -Helix Backbone Oxygen by Halogen Bonding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(15), 8485-8494.
- [29]. MONOGRAPHIE PrVIAGRAMD comprimés de citrate de SILDENAFIL SILDENAFIL sous forme de citrate de SILDENAFIL comprimés à 25, à 50 et à 100 mg Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc Traitement de la dysfonction érectil.
- [30]. MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrCIALIS® (comprimés de TADALAFIL) Comprimés à 2,5 mg, 5 mg (pour administration unique quotidienne) Comprimés à 10 mg, 20 mg (« au besoin ») Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 spécifique de la GMPc.
- [31]. François, M. L. (1989). LA CONTREFACON DES MEDICAMENTS DANS LE MONDE: SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVES, UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1.
- [32]. <https://www.globenewswire.com/newsrelease/2018/10/05/1617442/0/en/Global-Erectile-Dysfunction-Drugs-Market-Will-Reach-USD-7-10-Billion-by-2024-Zion-Market-Research.html> 18/03/2021
- [33]. Imounachen Zitouni 2014 Sanofi et Lilly veulent commercialiser Cialis® sans ordonnance. Pharmacie.ma

- [34]. <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-erectile-dysfunction-drugs-market> 18/03/2021
- [35]. <https://www.thepharmaletter.com/article/glaxosmithkline-pulls-back-from-levitra-co-promotion-deal-with-bayer> 18/03/2021
- [36]. Doggrell, S. A. (2005). Comparison of clinical trials with sildenafil, vardévardeafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 6(1), 75-84.
- [37]. Giuliano, F. (2002). Phosphodiesterase type 5 inhibition in erectile dysfunction: an overview. *European Heart Journal Supplements*, 4(suppl_H), H7-H12.
- [38]. Lee, J. H., H. N. Park, et al. (2019). "Screening of illegal sexual enhancement supplements and counterfeit drugs sold in the online and offline markets between 2014 and 2017." Forensic science international **298**: 10-19.
- [39]. PfizerUK. *Cracking counterfeit*. 2008. <http://www.pfizer.co.uk/Media/Documents/The%20Cracking%20Counterfeit%20report.pdf> (January 5, 2009).
- [40]. Jack, A. (2007). Bitter pills. *Bmj*, 335(7630), 1120-1121.
- [41]. Jackson, G., S. Arver, et al. (2010). "Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks." International Journal of Clinical Practice **64**(4): 497-504.

- [42]. BA, S. (2006). "La contrefaçon des médicaments: un phénomène en pleine expansion." Médecine tropicale **66**(6): 529.
- [43]. SITSOPEH, J. (2019). "LES MEDICAMENTS MIS EN VENTE PAR LES PAYS AMIS D'AFRIQUE SUBSAHARIEN HORS MONOPOLE PHARMACEUTIQUE AU MAROC."
- [44]. Campbell, N., J. P. Clark, et al. (2012). "Internet-ordered viagra (sildenafil citrate) is rarely genuine." The journal of sexual medicine **9**(11): 2943-2951.
- [45]. Lancet, T. (2008). Combating counterfeit drugs.
- [46]. Pitts, P. (2005). Counterfeit drug sales to reach \$75 billion by 2010, report says. *Health Care News*, 1-3.
- [47]. Shepherd, M. (2010). Beef up international cooperation on counterfeits. *Nature Medicine*, *16*(4), 366-366.
- [48]. Pitts, P. (2005). Counterfeit drug sales to reach \$75 billion by 2010, report says. *Health Care News*, 1-3.
- [49]. Immigration, U. S., & Enforcement, C. (2011). Intellectual property rights: Fiscal year 2010-Final report.
- [50]. Catizone, C. A. (2006). Counterfeit drugs and states' efforts to combat the problem. *Journal of Pharmacy Practice*, *19*(3), 165-170.

- [51]. Balayssac, S., Trefi, S., Gilard, V., Malet-Martino, M., Martino, R., & Delsuc, M. A. (2009). 2D and 3D DOSY 1H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 50(4), 602-612.
- [52]. Sabucedo, A. J., Gutierrez, M. A., Mueller, K. C., Bellissima, B. L., Hsu, Y. L., Rose, S., & Furton, K. G. (2004). Sex, lies, and Viagra. *JAMA*, 291(5), 560-562.
- [53]. Wernli, C., R. Mosimann, et al. (2012). Achat de la pilule bleue sur Internet– pour vous renseigner sur les risques et les effets indésirables, consultez les forums Internet. Forum Médical Suisse, EMH Media.
- [54]. Harel, Z., Harel, S., Wald, R., Mamdani, M., & Bell, C. M. (2013). The frequency and characteristics of dietary supplement recalls in the United States. *JAMA internal medicine*, 173(10), 929-930.
- [55]. <https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2020/Operation-in-the-Middle-East-and-North-Africa-targets-pharmaceutical-crime-7/012021>
- [56]. Daoudi, M., Y. Ramli, et al. (2015). "Étude de la qualité pharmacochimique des substances illicites à base d'iPDE-5." Toxicologie Analytique et Clinique 27(2): S65.
- [57]. thèse N° 73/2018 FMPR

- [58]. Afssaps, ordre national des pharmaciens. Guide à l'usage des pharmaciens : Médicaments et contrefaçon.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd5cfd142cb21b2170e8bcd96261d8.pdf, consulté le 02 mai 2014.
- [59]. Banks, I. (2001). No man's land: men, illness, and the NHS. *Bmj*, 323(7320), 1058-1060.
- [60]. Montorsi, F., Adaikan, G., Becher, E., Giuliano, F., Khoury, S., Lue, T. F., ... & Wasserman, M. (2010). Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *The journal of sexual medicine*, 7(11), 3572-3588.
- [61]. Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*, 151(1), 54-61.
- [62]. Peak, T. C., Kammel, K., Sangkum, P., Tan, R. B. W., & Hellstrom, W. J. G. (2015). Update on the Treatment of Erectile Dysfunction.
- [63]. Toblli, J. E., Cao, G., Lombraña, A., & Rivero, M. (2007). Functional and morphological improvement in erectile tissue of hypertensive rats by long- term combined therapy with phosphodiesterase type 5 inhibitor and losartan. *The journal of sexual medicine*, 4(5), 1291-1303.

- [64]. Montorsi, F., Corbin, J., & Phillips, S. (2004). Review of phosphodiesterases in the urogenital system: new directions for therapeutic intervention. *The journal of sexual medicine*, 1(3), 322-336.
- [65]. Aziz, M. T. A., Mostafa, T., Atta, H., Rashed, L., Marzouk, S. A., Obaia, E. M., ... & Aziz, A. T. A. (2008). The role of PDE5 inhibitors in heme oxygenase–cGMP relationship in rat cavernous tissues. *The journal of sexual medicine*, 5(7), 1636-1645.
- [66]. El Achhab, Y., M. Berraho, et al. (2008). "Diabetes and erectile dysfunction in Morocco: epidemiological study among outpatients." EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 14 (5), 1090-1100, 2008.
- [67]. Kachouchi, A., S. Akammar, et al. (2019). "Premier épisode dépressif majeur et dysfonctions sexuelles." Sexologies 28(4): 211-217.
- [68]. Droupy, S. (2005). Épidémiologie et physiopathologie de la dysfonction érectile. Annales d'urologie, Elsevier.
- [69]. Pillon, F., Y. Frullani, et al. (2015). "Les médicaments de la dysfonction érectile." Actualités Pharmaceutiques 54(546): 22-28.
- [70]. Ventimiglia, E., P. Capogrosso, et al. (2016). "The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction." Expert opinion on drug safety 15(2): 141-152.

- [71]. Tiv, P., Tiv, M., Druet, C., Halimi, S., Fagot-Campagna, A., & Penfornis, A. (2014). PO10 Dysfonction érectile chez les patients diabétiques en France, étude ENTRED 2007. *Diabetes & Metabolism*, 40, A23.
- [72]. Colson, M. H., Cuzin, B., Faix, A., Grellet, L., & Huyghes, E. (2018). Face à la dysfonction érectile, un homme, un praticien. *Sexologies*, 27(1), 18-22.
- [73]. Latini, D. M., Penson, D. F., Lubeck, D. P., Wallace, K. L., Henning, J. M., & Lue, T. F. (2003). Longitudinal differences in disease specific quality of life in men with erectile dysfunction: results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction study. *The Journal of urology*, 169(4), 1437-1442.
- [74]. Scranton, R. E., Goldstein, I., & Stecher, V. J. (2013). Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. *The journal of sexual medicine*, 10(2), 551-561.
- [75]. Dufлот, T., & Marcelli, F. (2020). Comment prescrire un traitement par ondes de choc de basse intensité dans la dysfonction érectile? (Novelator®). *Progrès en Urologie-FMC*, 30(3), F102-F104.
- [76]. <https://www.cnbc.com/2019/02/13/pfizer-holds-lead-in-erectile-dysfunction-market-as-viagra-sales-fall.html> 10/02/2021
- [77]. *Avis du Conseil de la Concurrence A/4/20 relatif à la situation de la concurrence dans le marché du médicament au Maroc*

- [78]. Sanada, T., N. Yoshida, et al. (2020). "Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet." Forensic science international **307**: 110143.
- [79]. Kee, C. L., Ge, X., Gilard, V., Malet-Martino, M., & Low, M. Y. (2018). A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 147, 250-277.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



رقم الأطروحة: 057

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

مبطلات 5 PHOSPHODIESTERASE:

التفظ الدوائف واقتصادفات الدواء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السفد عز الدين نوبصر

المزاد فف 26 فونفو 1993 بنف تسرفس سفد بنور
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية- الرباط

لنفل شهادة

دكتور فف الصفدلة

الكلمات الأساسية: ضعف الانتصاب - مبطلات إنزفم فوسفودفستراف 5 - الفقطة الدوائية - اقتصادفات الدواء

أعضاء لجنة التحكفم:

رففس

مشرف

عضو

عضو

السفد فاسر بوسلفمان

أستاذ فف علم السموم

السفد سففان الدرافف

أستاذ فف الصفدلة السررفرفة

السفد جواد الحارثف

أستاذ فف الكفمفاء العلاففة

السفد هاشم الصائف

أستاذ فف جراحة المسالك البولفة