

Le traitement médical des troubles de l'érection.

Medical treatment of erectile dysfunction.

Virag R., Sussman H.¹

Résumé

Le traitement médical des troubles de l'érection (DE) comporte des niveaux variables d'intervention guidée par l'exploration pluridisciplinaire.

L'administration orale des *inhibiteurs de phosphodiésterases de type V (iPDE5)* n'est efficace que si la testostéronémie est suffisante et en présence de stimuli sexuels efficaces (non contrariés par une angoisse d'échec trop prégnante).

Ce traitement de première intention est optimisé par la prescription d'*anti-oxydants* et surtout par le respect de *règles hygiéno-diététiques* très strictes (perte de poids, arrêt du tabac, contrôle du diabète).

Les *auto-injections intracaverneuses (AIIIC)* dont le risque de priapisme est maîtrisé par un protocole d'utilisation stricte et l'éventuelle auto-utilisation d'un antidote efficace (*l'étiléfrine*) est couronnée de succès dans 90% des cas résistants aux iPDE5.

Les solutions alternatives proposées par ailleurs sont inconfortables (aide mécanique à l'érection) ou d'une efficacité contestable (ondes de choc de basse intensité).

Le *traitement intracaverneux par le plasma enrichi en plaquette (PRP)* et la *thérapie cellulaire* sont en devenir.

Mots-clés : *dysfonction érectile, auto-injection intracaverneuse, papavérine, alprostadil, étiléfrine, PRP, règles hygiéno-diététiques, testostérone, DALA.*

Abstract

The medical treatment of erectile disorders (ED) offers different levels of action dependent of initial multidisciplinary investigation.

Oral intake of iPDE5 is efficacious only when testosterone level is normal or normalized and sexual stimuli sufficient and not altered by excessive performance anxiety.

This first line treatment is optimized by the complementary use of anti-oxydant and life style modifications: i.e., weight loss or bariatric surgery for obesity, stop tobacco consumption, strict control of glycemia for diabetics.

Self intracavernous injections of vaso active drugs whose risk of priapism is mastered by comprehensive education and eventual use of a self-administered antidote (etilefrine) has a 90% success rate for patients resistant to iPDE5.

Alternative solutions such as mechanical help is uncomfortable as well as low intensity shock wave which show very inconstant results. Intracavernous PRP and cell therapy are still in clinical investigation.

Keywords: erectile dysfunction, intracavernous self-injection, papaverine, alprostadil, etilefrine, PRP, life style modification, testosterone, ADAM.

Introduction

La dysfonction érectile (DE) a deux visages complémentaires ; celui d'un symptôme que l'on peut comparer à la céphalée qu'il faut soulager le plus rapidement possible et celui d'une véritable affection nécessitant une prise en charge globale pour être combattue efficacement.

Comme elle est plurifactorielle, elle demande une prise en charge plus « interniste » que « hyperspécialisée ».

La présence écrasante des étiologies vasculaires (80 %) [1] (**Figure 1**), à l'origine ou participant à la maladie, contraint le médecin vasculaire au cœur (*voir l'éditorial de ce numéro*) d'avoir une vue complète des options thérapeutiques disponibles.

¹. CETI, Paris.

E-mail : ceti.duras@wanadoo.fr

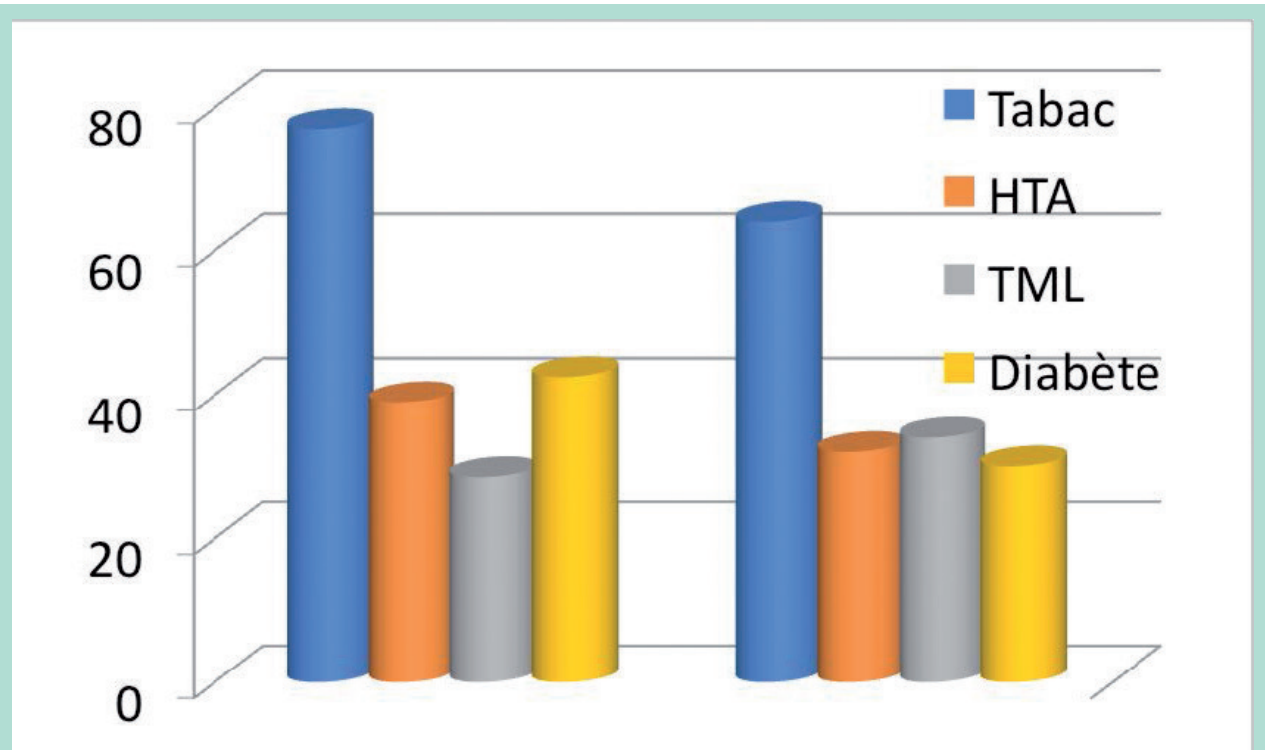


FIGURE 1 : Comparaison du pourcentage des FRCV entre à gauche les maladies coronariennes et à droite la dysfonction érectile. (Modifié de Lihoui M et al. *East mediterranean Health* 2007;13:536-543.

C'est le but de ce travail qui reflète l'expérience de notre groupe¹ (plus de 20 000 patients en 40 ans) et qui a intégré au fil des ans toutes les évolutions thérapeutiques. Nous proposons ici un panorama des traitements *non chirurgicaux* de la DE avant d'en délivrer une synthèse pratique.

Panorama des traitements et de leur utilisation

1. Règles hygiéno-diététiques et facteurs de risque : elles s'appliquent en toutes circonstances et à tout âge, quelle que soit l'étiologie retrouvée.

Chez le **diabétique** qu'il soit de type I ou 2, l'équilibre de la glycémie est fondamental et l'HbA_{1c} est contrôlée systématiquement avant et pendant le traitement de la DE. Rappelons que celle-ci est souvent l'occasion de découvrir un diabète parfois dans une population jeune et loin socialement d'explorations sanguines régulières.

L'intoxication tabagique, à laquelle on peut rattacher l'utilisation récréationnelle du **cannabis** très répandue chez les jeunes. Ces addictions sont souvent l'occasion de découvrir une dysfonction endothéliale avec le test

PNORT (voir dans ce numéro *L'exploration échodoppler annexe 1*) [2]. L'existence d'une DE et la perspective de son amélioration est un argument de poids pour obtenir l'arrêt de l'intoxication ; son obtention étant un must de tout traitement de la DE, notamment de chirurgie vasculaire.

L'HTA offre plusieurs aspects à considérer :

A. les patients accusent fréquemment le traitement anti-hypertenseur de les avoir fait basculer dans la DE dès son installation. Ceci ne doit être pris en compte que s'il existe une atteinte artérielle pénienne, laquelle doit être cherchée par l'échodoppler (pour le faire le *minitest est suffisant*).

L'explication est fournie par l'hémodynamique pénienne.

La baisse permanente de la pression artérielle sur des artères déjà pathologiques entraîne une baisse de la pression intracaverneuse lors de la mise en érection et partant, une baisse de la rigidité.

B. Reconnaître l'action néfaste des diurétiques et des anti-hypertenseurs d'action centrale dont certains peuvent induire une hyperprolactinémie. c- demander au médecin traitant et/ou au cardiologue d'utiliser des médicaments réputés pro érectiles (sartans) ou à action mixte comme certains *bêta-* à action *alpha-* (Nebivolol®).

L'obésité isolée ou associée aux FRV évoquée plus haut, ajoute au risque vasculaire. Une étude [3] prospective concernant 31 724 hommes sans DE montre un risque accru de 40 % de développer une DE. Associée aux troubles du métabolisme lipidiques et au diabète, c'est le syndrome métabolique dans lequel la DE est prévalente.

L'obésité abdominale est reconnue [4] pour être une usine à provoquer l'aromatisation de la testostérone en œstradiol (E₂).

L'E₂ graisseuse entraînerait un feedback négatif sur les hormones pituitaires (LH, FSH), mais ce mécanisme est aujourd'hui discuté. Toujours est-il que hypotestostéronémie et obésité sont cliniquement liés. La recommandation chez les obèses avec DE est la perte de poids (régime ou chirurgie bariatrique) qui est bénéfique sur la DE et entraîne l'élévation de la testostérone.

L'activité physique modérée prônée par certains à l'instar des recommandations en médecine vasculaire a démontré un effet significatif sur de courtes séries [3] avec amélioration de la fonction endothéliale.

A contrario, dans notre expérience, l'activité physique très intense se révèle très nocive en provoquant des chutes brusques et intenses de testostérone.

Parmi les facteurs de risque autres que cardiovasculaire on doit mentionner les **facteurs de risque psycho-affectifs** à prendre en compte et/ou à soulever lors des consultations : DE primaire, solitude auto-entretenu ou provoquée par une rupture de couple, longue période d'abstinence, masturbation compulsive solitaire à mettre en parallèle avec l'addiction aux films pornographiques.

Une distorsion entre érection et orgasme solitaires fonctionnels et sexualité de couple impossible ou peu satisfaisante est très fréquemment constatée et reconnue comme prédominante ou isolée lorsque l'absence de facteurs organiques est constatée. Ici aussi, les conseils pour une meilleure hygiène de vie sexuelle sont déterminants.

2. L'équilibre hormonal avec un taux d'androgènes circulant normal ou normalisé est indispensable.

Surtout pour les patients appelés à bénéficier des *inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (IPDE5)* dont la réponse est nettement amoindrie en cas de testostérone basse.

a. Quand traiter ?

Lorsque le taux de *testostérone totale (TT)* est $< 3 \text{ ng/ml}$, et/ou que le *taux de testostérone biodisponible (TBd)* est $< 1 \text{ ng/ml}$ avec nécessité de contrôler le taux de PSA chez les sujets de plus de 50 ans et à tout âge dans les familles avec antécédents de cancer prostatique.

Chez les plus jeunes le constat d'une testostéronémie basse vérifiée (deux dosages consécutifs espacés d'un mois), justifie d'une enquête endocrinologique

approfondie (taux de prolactine, étude l'axe hypothalamo-pituitaire, IRM hypophysaire).

b. Comment traiter ?

La voie orale étant inefficace, on dispose soit de la *voie intramusculaire* (énanthate : *Androtardyl*® 250 mg remboursé SS ou l'undécanoate : *Nebido*® 1000 mg) ; soit de la voie percutanée (*Androgel*®, *Testogel*® ou le gel liposomal de Receptura Apothek®). Savoir que le *Nebido*® donne une testostéronémie normalisée constante durant 4 à 8 semaines.

c. Comment surveiller ?

L'efficacité est contrôlée par les dosages sanguins de TT et TBd et le dosage de la LH, lesquels permettent de réguler la fréquence des injections et l'intensité des applications cutanées. On surveille tous les 3 mois puis tous les 6 mois. PSA, hémocrite et transaminase hépatique. L'élévation brusque du PSA doit faire interrompre le traitement et évaluer la prostate par échographie et/ou IRM.

d. Le maintien d'une testostéronémie satisfaisante : est un gage de bien être prolongé comme le démontre *a contrario* une étude [5] ayant porté sur la mortalité de 3 518 hommes suivi pendant 17 ans : ceux qui ont une TT $< 2 \text{ ng/ml}$ ont 2 fois plus « de chance » d'une mort prématurée (même HR pour la mortalité cardiovasculaire et 3 fois plus pour la mortalité par cancer).

Pour compléter le caractère protecteur de cette voie hormonale nous préconisons la prescription à ceux qui en ont un déficit la DHEA (50 mg/j et la prégnénolone (100 mg/j)

3. Les iPBDE 5 : *Tadalafil*® -10, 20 mg, *Sildénafil*® 50, 100 mg, *Vardénafil*® (10-20 mg) *Avanafil*®- 50, 100, 200 mg).

a. Pré-requis :

Désir et stimulus suffisants et un taux de testostérone normal ou normalisé [6]. Ces médicaments sont des boosters de l'érection mais en aucun cas des créateurs d'érection comme le sont les injections intracaverneuses.

b. Contre-indications :

Les dérivés nitrés, les donneurs de NO (*Corvasal*®) et les infarctus récent (< 3 mois). Une réduction des doses est recommandée chez les sujets en insuffisance rénale ou en dialyse.

c. Utilisation :

Tous peuvent être utilisés « à la demande » avec une mention spéciale à la nouvelle formulation du *Sildénafil*® orodispersible qui supprime le délai d'attente et l'influence de la digestion.

Le *Tadalafil*® dont la concentration sérique demeure élevée durant 24 h est utilisé en *minidose* (5 mg) au long cours en prise quotidienne à titre de traitement d'entretien de la fonction érectile.

Cette indication est parfois isolée ; cependant, elle est le plus souvent, dans notre pratique associée à la prise à la demande du sildénafil® orodispersible.,

d. Complications- Effets indésirables :

Hormis le risque de collapsus sévère en cas de prise simultanée de dérivés ou donneurs de NO les seules rares complications signalées sont des rétinites sévères (une dizaine de cas dans la littérature- aucune dans notre expérience). Par contre crampes musculaires, rhinites, céphalées, inconfort digestif sont signalés dans près de 20 % des cas poussant de nombreux patients à abandonner le traitement pour les IIC.

e. Résultats :

Médicaments trop souvent prescrits de première intention sans évaluation clinique préalable, le taux de réussite est très difficile à chiffrer ce d'autant qu'il est impossible de distinguer ceux traités pour de véritables DE des utilisateurs pour raison de confort.

Les études publiées tablent sur 50 à 70 % de bons résultats. Les principales causes d'échec sont : l'angoisse d'échec prédominante (l'inondation sympathicomimétique inhibe l'action des iPDE5) et les atteintes érectiles sévères surtout les FCV et les atteintes neuro-vasculaires importantes, pour lesquelles les iPDE5 sont inopérants ou insuffisants.

4. Traitements adjuvants :

Fondée sur la notion bien documentée expérimentalement [7, 8] de l'effet néfaste du stress oxydatif sur la fonction endothéliale, *l'utilisation de compléments alimentaires spécifiques contenant anti-oxydants et précurseur du NO est logique*. Nous utilisons en complément du Tadalafil® minidosé quotidien *EllioVir® (composé de superoxydismutase (SOD-gliadine), L-arginine-Zinc et polyphénols (OPC raisin))* [9], pour les atteintes artérielles modérées avec dysfonction endothéliale (IPNORT < 1,37 associé à la testostérone lorsqu'elle est nécessaire.

5. Auto-Injections Intracaverneuses (AIIC).

Découverts en 1982 [10], les effets positifs des médications vaso-dilatatrices (papavérine) ont radicalement changé l'approche diagnostique et thérapeutique des DE. Aujourd'hui encore c'est le traitement médical le plus efficace et d'une grande innocuité à condition d'observer un protocole d'installation et de surveillance rigoureux.

a. Indications :

Tous les patients ayant eu une érection rigide et durable lors d'un test d'érection pharmacologique préalable au cabinet du médecin alors que les médicaments par voie orale se sont révélés inefficaces.

L'AIIC est particulièrement indiquée chez les patients dont la FCV est absente ou peu importante ; les atteintes artérielles isolées ou associées à un diabète (majoritairement mauvais répondeurs aux iPDE5) ; aux déficits neurologiques sévères après traumatisme

médullaire ou fractures du bassin mais aussi chez les sujets jeunes affrontant une angoisse de l'échec sévère avec une particularité pour les angoisses de « la première rencontre ».

b. Quelles médications :

En France alprostadil (*Edex® ou Caverject® 10 à 20 µg*) seule médication avec AMM et remboursable sous certaines conditions ; le *chlorydrate de papavérine 40 mg* (Aguettant) est également disponible.

En Allemagne *Edex®* est disponible à 40µg et aussi l'*Androskat®* (association de papavérine 30mg et phentolamine 1 mg).

Au Royaume Uni existe l'*Invicorp®* (mélange phentolamine et VIP).

Au CETI nous utilisons papavérine seule, alprostadil seul et mélange complexe fruit de plus de 30 ans de recherche clinique (*Céritine®*) associant *papavérine/ verapamil/alpha-bloquant/dipyramidole/ atropine* auquel on ajoute des quantités croissantes d'alprostadil suivant la sévérité de la DE.

Aux USA on utilise une version simplifiée de la Céritine, le *trimix* associant papavérine, phentolamine et alprostadil.

Actuellement nous finalisons une étude de non infériorité pour une association papavérine alprostadil, plus simple à utiliser pour tous.

c. Mise en place du traitement :

Le protocole de mise en place est immuable et indispensable. Il n'a pas varié depuis 1984 et plus de 7 000 patients.

Il comporte deux séances encadrant une période d'essai avec six tests pratiqués « à la maison ».

La première séance est consacrée au choix du médicament et de son dosage, fonction des examens préalables ; à la démonstration de la technique d'injection soit manuelle, soit à l'aide d'un injecteur automatique. Le patient exécute alors devant le prescripteur la première injection dont les effets sont mesurés pour prévoir les doses qui seront préparées pour les essais.

Ceux-ci sont préparés à dose croissante pour trouver la dose « idéale » *cad.* dose suffisante pour provoquer une érection rigide suivie d'une détumescence spontanée après un acte sexuel satisfaisant.

Néanmoins, il est fourni aussi des doses d'antidote (*éthyléfrine*) au cas où une érection durable > 2 h se produisait.

À tout moment les doses à injecter peuvent être réajustées en plus ou en moins suivant les réponses obtenues en situation.

Le patient rapporte lors de la deuxième séance le résultat des essais, consignées sur un feuillet pré imprimé.

Lors de cette séance, on peut réviser la technique, prévoir des essais complémentaires ou, et c'est le cas le plus fréquent entériner la dose retenue.

Le patient est alors revu en visites de contrôle à 3 mois puis tous les six mois.

d. Complications :

En dehors de quelques ecchymoses, les complications sont rares chacune en rapport avec des maladresses lors de l'injection : petites urétrorragies provoquées par l'injection intempestive dans le corps spongieux ; nodules lors d'injection accidentelle dans l'albuginée. Le développement d'une véritable maladie de Lapeyronie au cours de l'évolution n'est pas plus fréquente que dans la population non traitée par AIIC.

e. Résultats :

Les AIIC sont efficaces dans plus de 90 % des cas où elles sont indiquées. Le suivi à long terme [11] révèle une remarquable stabilité de l'efficacité et une fidélité au traitement qui contredit les publications indiquant un pourcentage très élevé d'abandon du traitement.

Dans cette étude de 542 patients issus d'une cohorte de 5 250 patients suivis durant une moyenne de 14 ans 66 % poursuivait le traitement et 1/3 de ceux qui l'avaient arrêté souhaitaient le reprendre.

f. Alternatives au traitement par AIIC :

- **Le Vitaros® (alprostadil)** est dans notre expérience moins efficace et plus difficile à utiliser ;
- **L'aide mécanique à l'érection** (pompe à vide permettant l'érection maintenue pas la mise en place d'un anneau à la base de la verge) est inconfortable mais trouve quelques indications parfois couplées au traitement pharmacologique ;
- **Les ondes de choc de basse intensité** bénéficient actuellement d'un effet mode dans les DE modérées. Aucune étude convaincante n'a réussi à démontrer leur réelle efficacité [12].
- **Le PRP intracaverneux un traitement d'avenir ?**

Poussés par les très nombreuses publications positives de l'action du plasma enrichi en plaquettes (PRP) dans divers domaines (gonarthroses, médecine sportive,

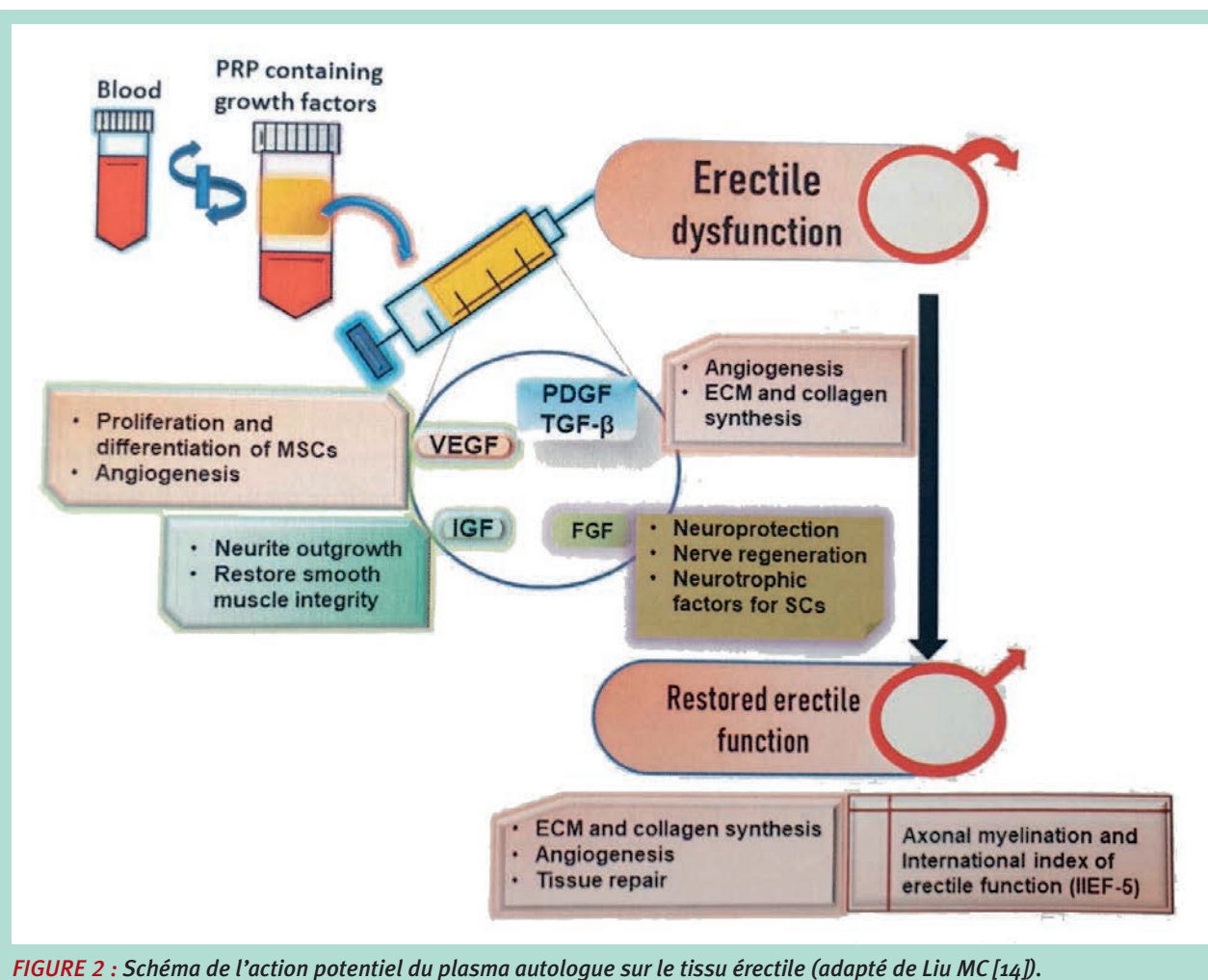


FIGURE 2 : Schéma de l'action potentiel du plasma autologue sur le tissu érectile (adapté de Liu MC [14]).

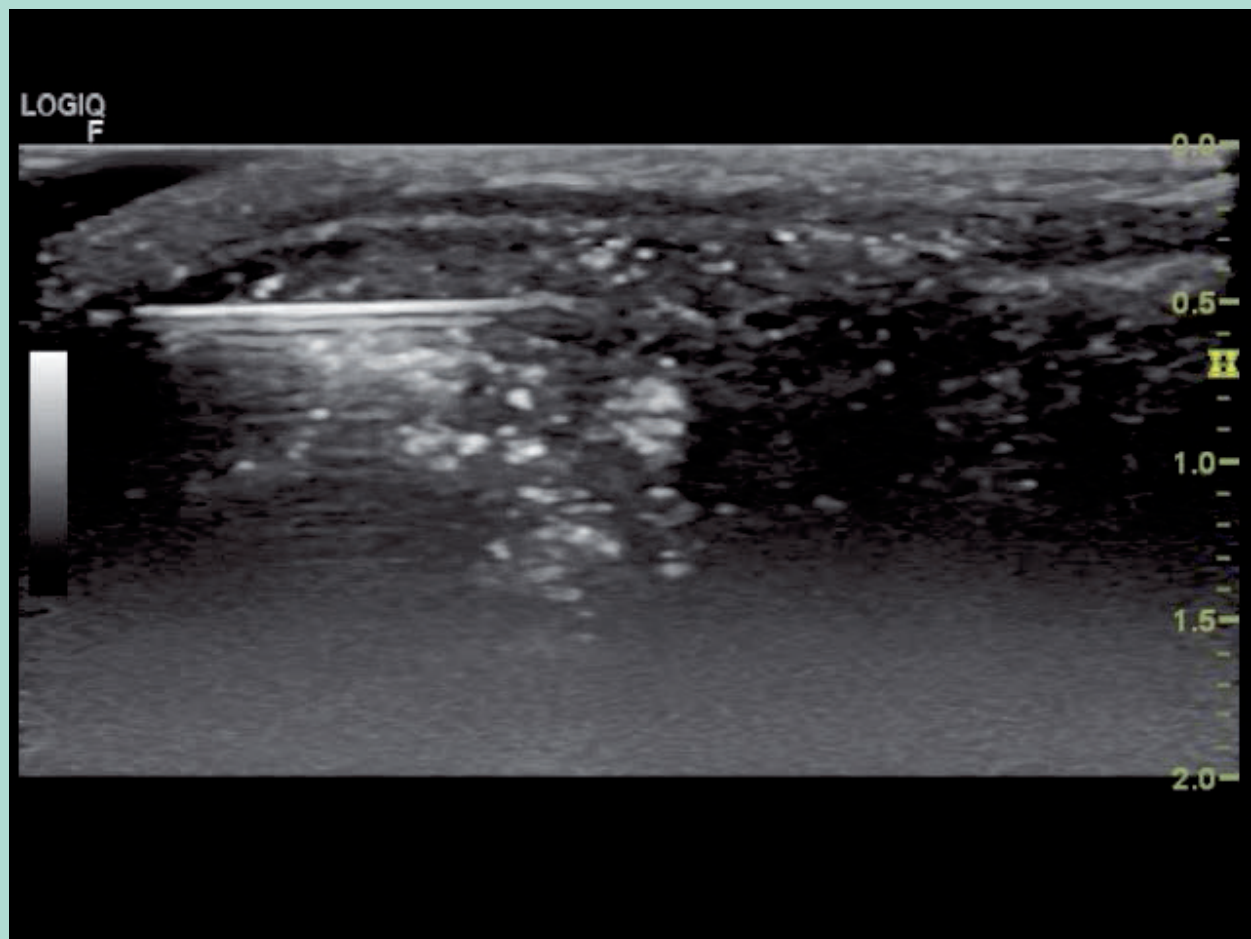


FIGURE 3 : Aspect échographique durant une séance d'injection de PRP intracaverneux.

chirurgie dentaire et esthétique) nous avons utilisé le PRP pour le traitement de la maladie de Lapeyronie (une fibrose de l'albuginée).

Dans l'étude rapportant les résultats de 90 patients, nous avons recueilli (indépendamment des résultats sur l'affection traitée) le témoignage d'une amélioration des érections dans 35 % des cas [13].

Nous avons donc mis en place un protocole d'étude de l'efficacité du PRP dans certaines DE. Le rationnel d'utilisation réside dans le fait que le PRP est riche en facteurs de croissance, en particulier VEGF stimulant l'angiogenèse TGF bêta, IGF et FGF (**Figure 2**) [14] agissant sur la musculature lisse et la neurotrophie.

La mise en place est aisée ; prélèvement de 25 cl de sang total et centrifugation suivant deux méthodes (Access[®] et WorldPRP) permettant de recueillir 10 à 15 ml de plasma qui sera réinjecté dans chacun des corps caverneux (**Figure 3**).

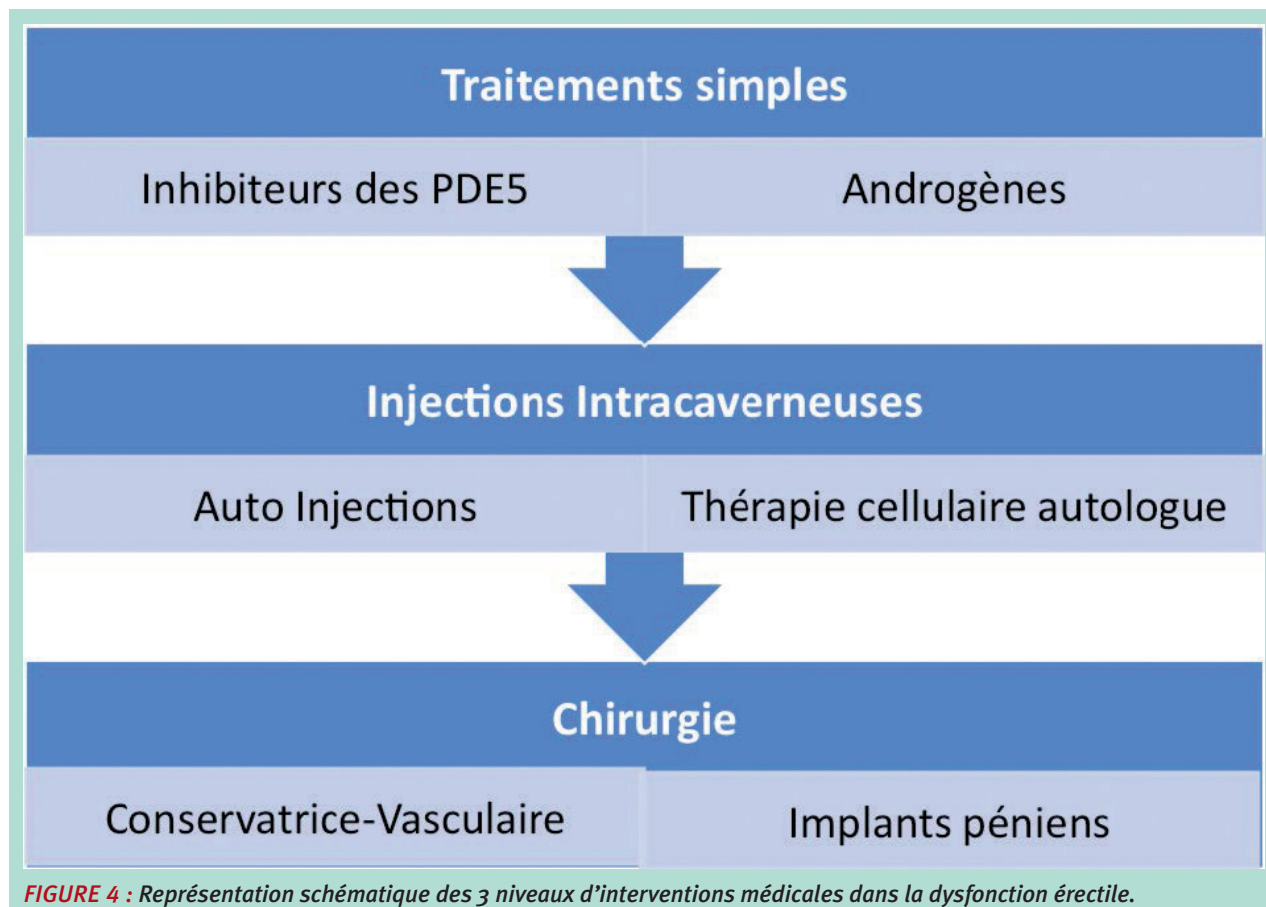
La procédure est répétée quatre fois espacée de 1 mois. L'efficacité du traitement est jugée sur la progression

de l'EHS, de l'iPNORT, et la capacité du patient de réduire les traitements utilisés.

Après une période d'exploration montrant certains résultats favorables, les indications d'une étude prospective ont été précisées : sont inclus les patients sans FCV importante (score veineux < 3) les diabétiques, les fibroses post priapiques ou post traumatiques, les dysfonctions endothéliales isolées ou après chirurgie vasculaire ; les DE après prostatectomie radicale ou irradiation ; enfin, les tentatives de sevrage des traitements médicaux.

Synthèse pratique et discussion

Dans une vision synthétique globale on peut résumer les indications des différents traitements des DE (**Figure 4**) sur trois niveaux, les interventions simples comprenant la voie orale (iPDE5, compléments alimentaires et hormonothérapie), les interventions médicales intracaverneuses (mise en place des AIIC, aide mécanique



à l'érection, ondes de choc et bientôt PRP intra caverneux) et les interventions chirurgicales vasculaires (voir dans ce numéro l'article d'Éric Allaire) et les implants péniers (voir dans ce numéro l'article de Sébastien Beley).

Ces indications ne se conçoivent qu'au terme d'une démarche diagnostique raisonnée (voir dans ce numéro l'article d'Hélène Sussman).

En réalité la prescription initiale et systématique d'iPDE5, prônée de longue date par les recommandations des sociétés savantes (ISSM¹, AUA² et EAU³ fausse la donne en livrant de nombreux patients à la désespérance (non réponse à une indication sauvage inefficace) et à l'amplification de l'angoisse d'échec.

Cette tendance est amplifiée par la disponibilité aisée sans prescription et sans contrôle de ces iPDE5 sur Internet. La plupart des patients que nous recevons aujourd'hui ont déjà essayé les iPDE5.

Que ce soit sans succès – cas le plus fréquent – ou avec réussite, ils souhaitent connaître la cause de leur DE. On a constaté le retentissement terriblement négatif de celle-ci sur leur qualité de vie (QdV) (voir dans ce numéro *Le risque vital des troubles de l'érection*).

Le message didactique essentiel à apporter est double :

- Au corps médical dans son ensemble et aux décideurs de la politique de santé, **la DE demande une prise en charge efficace et officielle suivant le modèle pluridisciplinaire** que nous prônons depuis des années et que nous proposons ici.
- Aux patients, **il n'y a pas de fatalité à l'impuissance par DE mais des traitements efficaces**, certes à des niveaux variables, mais adaptés à l'importance des anomalies constatées par une exploration bien conduite.

Conclusions

Les traitements **médicaux** des DE sont les plus fréquents. Ils sont fondés sur un bilan précis des lésions en cause, tenant bien évidemment compte du contexte psycho-affectif de chaque situation.

1. International society for sexual medicine.
2. European Association of Urology.
3. American Association of Urology.

L'option « *soft* » associe iPDE5, anti-oxydants et testostérone, lorsque cette dernière est nécessaire ; l'option plus « *hard* » utilise les AIIC, efficaces dans presque toutes ces indications tout en maintenant en place le traitement « *soft* ».

L'échec potentiel de ces démarches laissent ouvertes la voie du recours à la chirurgie.

Références

1. Virag R., Beck-Ardilly L., Frydman D. Modélisation clinique et algorithme décisionnel dans la prise en charge des troubles de l'érection. *La Revue de Médecine interne* ; 1997;18: 265-305.
2. Sussman H., Labastie M., Hauet P., Allaire E., Lombion S., Virag R. Ultrasonography after pharmacological stimulation of erection for the diagnosis and therapeutic follow-up of erectile dysfunction due to cavernovenous leakage. *Journal de Médecine Vasculaire* 2020;45(1):3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2019.12.006>
3. Da Mariorino M., Bellastella G., Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction what can be expected? *Asian J Androl*; 2015;17:5-10.
4. Tang Fui NS., Dupuis Ph., Grossman M. Lowered testosterone in male obesity: mechanism, morbidity and management. *Asian J Androl*. 2014;18:223-31.
5. Araujo et al. Total testosterone as a predictor of mortality in men. *The Endocrine Society* 2005. Annual meeting.
6. Hwang TS., et al. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patient unresponsive to sildenafil alone. *Int J of Imp Research* 2006;18:400-4.
7. Silva FH et al. Oxidative stress associated with middle aging leads to sympathetic hyperactivity and down regulation of soluble guanylyl cyclase in corpus cavernosum. *Am Physiol Heart Circ* 2014;307:393-400.
8. Deng W et al. Superoxide dismutase a target for gene therapeutic approach to reduce oxidative stress in erectile dysfunction. *Mol Biol* 2010;610:213-27.
9. Virag R et al. Amélioration de la fonction endothéliale pénienne par EllioVir® (association arginine, superoxydismutase, extrait de raisin): Résultats d'une étude préliminaire. *Angéiologie* 2008;60:13-9.
10. Virag R. Intracavernous Injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 1982;2:938.
11. Virag R. Auto-traitement des dysfonctionnements érectiles par injections intracaverneuses de médicaments vaso actives : étude d'une cohorte de 542 patients suivis de 10 à 28 ans. In les « e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie » 2010;9:072-6
12. Montorsi F, Schulman C and Virag R. About low intensity shock wave therapy. *Eur Urol*.
13. Virag R, Sussman H, Lambion S and De Fourmestreaux V. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. *Sex Health J*. 2017;1:1-10.
14. Liu MC et al. Revisiting the regenerative therapeutic advances towards erectile dysfunction. *Cells*, 2020;9:1250.