

Évaluation de l'efficacité de la consommation de polyphénols de raisins et de pomme associés à du safran sur la fonction érectile.

Evaluation of the effectiveness of polyphenols from grape and apple combined with safran on erectile function.

Allaert F.A.¹, Guillemet D.², Herpin F.³, Schueller R.⁴

Résumé

Objectifs de l'étude : Évaluer l'effet d'une consommation quotidienne pendant 28 jours d'une combinaison spécifique exclusive de flavonoïdes de raisins, de polyphénols de pomme et de safran dénommée EnoSTIMTM sur la qualité des érections.

Matériel et méthodes : Étude clinique pilote conduite sur des hommes entre 45 et 65 ans, se plaignant d'un déclin de leur vitalité sexuelle caractérisée par un score de dureté d'érection EHS « Erection Hardness Grade Scale » entre 2 et 3 au moins au cours du dernier mois.

Le recueil des données était réalisé sur smartphones sécurisés (système Foodtrial[®] CNIL DR-2015-699) pour décrire en temps réel la qualité de chacune des érections et éviter les biais de mémoire.

L'IIEF-5 (International Index of Erectile Function) a aussi été évalué au cours du dernier mois précédent et durant l'étude. Une évaluation des critères de satisfaction a été conduite à la fin de l'administration.

Résultats : 94 hommes âgés de 53,4 ans en moyenne ont été inclus dans l'étude.

L'EHS a significativement augmenté atteignant $3,3 \pm 0,6$ points soit une amélioration de + 22 % et une évolution positive a été observée chez 73,8 % des sujets.

Cette augmentation est apparue significative dès la première semaine d'administration et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude.

Summary

Objectives of the study: To evaluate the effect of a daily consumption for 28 days of a specific combination of flavonoids from grapes, polyphenols from apple and saffron called EnoSTIMTM on the quality of erections.

Material and methods: Pilot clinical study conducted on men aged between 45 and 65, complaining of a decline in their sexual vitality characterized by an Erection Hardness Grade Scale (EHS) rated between 2 and 3 at least during the last month.

Data were recorded on secure smartphones (Foodtrial[®] system CNIL DR-2015-699) to describe in real time the quality of each erections and avoid any memory recall biases.

IIEF-5 (International Index of Erectile Function) has been also assessed for the last month before and during administration period. Satisfaction survey has been performed at the end of the study.

Results: 94 men with 53.4 years mean age were included in the study.

EHS increased significantly to 3.3 ± 0.6 percentage points representing an improvement of + 22% and a positive impact was observed in 73.8% of subjects.

This enhancement was significant from the first week of administration and was maintained all over the study period.

1. F.A. Allaert. Chaire d'évaluation des allégations de santé BSB & Cen Nutriment. Dijon. France.

E-mail : francois.allaert@groupeccen.com

2. D. Guillemet. Nexira Rouen.

E-mail : d.guillemet@nexira.com

3. F. Herpin. Cen Nutriment Dijon.

E-mail : florent.herpin@groupeccen.com

4. R. Schueller. Cen Nutriment. Dijon.

E-mail : romain.schueller@groupeccen.com

❖ Le pourcentage moyen d'érections pendant lesquelles le pénis était assez dur pour la pénétration augmentait significativement de 68,0 % à 87,7 % tandis que le pourcentage moyen d'érections où le pénis n'était pas assez dur pour la pénétration diminuait de 32,1 % à 12,3 % ($p < 0,0001$).

De plus, le pourcentage moyen d'érections au cours desquelles le pénis était totalement rigide augmentait significativement de 9,9 % à 44,8 %. L'IIEF-5 et les critères de satisfaction ont aussi présenté une amélioration significative.

Conclusion : La prise d'EnoSTIM™ augmente la qualité de l'érection et surtout sa rigidité et contribue ainsi à réduire le déclin de la fonction érectile des hommes et à accroître leur satisfaction vis-à-vis de leur vie sexuelle. Cet effet sur la dureté de l'érection est en relation avec l'amélioration générale du statut vasculaire et l'action vasoactive du NO dont la production est augmentée par EnoSTIM™.

Mots-clés : flavonoides, polyphénols, safran, érection.

❖ The average percentage of erections during which the penis was hard enough for penetration increased significantly from 68.0% to 87.7% while the average percentage of erections where the penis was not hard enough for penetration decreased by 32.1% to 12.3% ($p < 0.0001$).

In addition, the average percentage of erections in which the penis was completely rigid increased significantly from 9.9% to 44.8%. IIEF-5 and satisfaction criteria have also been significantly improved.

Conclusion: The intake of EnoSTIM™ increases the quality of erection and especially its rigidity and thus helps to reduce the decline of men's erectile function and to increase their satisfaction with their sexual lives.

This effect on the hardness of erections is related to an improvement of vascular health status and the vasoactive action of NO whose synthesis is increased by EnoSTIM™.

Keywords: flavonoids, polyphenols, saffron, erection.

Introduction

35 à 52 % des hommes sont concernés par le déclin de la vitalité sexuelle au-delà de 40 ans, en particulier par une diminution de la fonction érectile résultante d'une altération de la microcirculation liée à l'âge et le statut inflammatoire vasculaire, mais aussi au stress oxydatif (Feldman HA 1994, Johannes CB 2000, Montorsi P, 2005).

En l'absence d'anomalie faisant obstacle aux flux vasculaires au niveau des troncs artériels, la diminution de la fonction érectile est en effet fortement liée à un manque de biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) qui par son action vasodilatatrice favorise le remplissage par le sang des corps caverneux (Burnett, 2006, Burnett, 1997).

Ceci explique que pour beaucoup d'hommes, le principal problème auquel ils sont confrontés n'est pas la fréquence de leurs érections mais leur qualité et en particulier leur rigidité au niveau de laquelle le NO joue un rôle majeur.

Le stress oxydatif contribue à altérer la qualité de l'érection et un excès de stress oxydatif peut jouer un rôle important dans la diminution de la vitalité érectile (Agarwal A, 2006).

Les radicaux libres et en particulier le radical superoxyde est très réactif et forme du peroxyde nitrique avec le NO, ce qui diminue le NO biodisponible en raccourcissant sa durée de vie.

En outre, les radicaux superoxyde et peroxyde nitrique, pourraient être impliqués dans la régulation négative de la NO synthase au niveau du pénis et contribuer ainsi

directement au déclin de la fonction érectile (Silva FH, 2013 ; Munzel 2009).

La co-symptomatologie simultanée liée à l'âge, des troubles de l'érection et des prémices de maladies cardiovasculaires a été observée depuis longtemps et de nos jours un déclin érectile est considéré comme symptôme sentinelle et préliminaire d'une dérive oxydative et inflammatoire vasculaire chronique plus vaste portant vers l'altération des fonctions endothéliales (comme la synthèse du NO) et la rigidification des parois vasculaires vers des pathologies du type athérosclérose (Meller S 2013, Montorsi P, 2005).

Pour obtenir une action optimale sur la production de NO et lutter contre les effets du stress oxydatif, Nexira a développé une combinaison spécifique exclusive de flavonoïdes de raisins et de polyphénols de pomme appelée NPF.

Le NPF a fait l'objet d'une étude clinique dans laquelle il a été observé son activité de modulation des marqueurs de l'initiation inflammatoire vasculaire du type chemokines, sur des personnes à risques après 4 semaines de traitement (Broekhuizen LN, 2011).

Dans le cadre de la recherche d'un effet sur le maintien de la qualité des érections, le NPF a été associé au Safran dont plusieurs études ont montré qu'il était susceptible d'améliorer la vitalité sexuelle (Shamsa *et al.*, 2009, Cai *et al.*, 2013, Modabbernia *et al.*, 2012) se reflétant par des améliorations de l'IIEF-5 (international Index of Erectile Function) entre 30 et 56 %.

Les données précliniques actuelles indiquent que le NPF et le safran présentent des mécanismes d'action synergiques, soutenant l'effet de la formulation originale appelée EnoSTIM™ : le NPF agirait sur l'activation enzymatique de la NO synthase endothéliale par la phosphorylation de la sérine 1177 (INSERM - Dijon) tandis que le safran augmenterait l'expression de l'ARNm de cette concentration enzymatique (Tang *et al.* 2006).

L'effet synergique des 2 ingrédients sur la sécrétion de NO a été confirmé lors de travaux sur cellules endothéliales (Intertek, 2015).

Pour confirmer ces résultats d'essais pré-cliniques, une étude pilote clinique a été menée pour évaluer l'effet de la combinaison synergique d'EnoSTIM™ sur la vitalité sexuelle et la qualité des érections d'hommes se plaignant de leur diminution.

Matériel et méthodes

L'objectif principal de cette étude pilote clinique basée sur un schéma de design observationnel, menée dans un centre d'investigation clinique (CEN Nutriment) était d'évaluer l'effet d'une consommation quotidienne d'EnoSTIM™ (600 mg/jour) pendant 28 jours sur la qualité des érections.

L'une des caractéristiques de l'étude était d'utiliser l'application sur smartphones (système Foodtrial®) pour décrire en temps réel la qualité de chacune des érections sur l'échelle EHS « Erection Hardness Grade Scale » (Mulhall JP, 2007) afin d'éviter les biais de mémoire qui compromettent souvent la qualité des études dans ce domaine lorsque le recueil des données est fait *a posteriori*.

Les protections de sécurité de cette application ont reçu l'approbation de la CNIL (DR-2015-699).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer plus globalement l'effet d'EnoSTIM™ sur leur fonction sexuelle à travers l'index international de la fonction érectile (IIEF-5), les opinions subjectives des sujets sur son amélioration à travers le questionnaire PGII (patient Global Improvement Impression), leur satisfaction actuelle sur leur vie sexuelle et le bénéfice apporté par EnoSTIM™ à travers les échelles de Likert.

L'étude a été menée sur des hommes entre 45 et 65 ans, se plaignant d'un déclin de leur vitalité sexuelle caractérisée par un score de dureté d'érection EHS entre 2 et 3 au moins au cours du dernier mois.

Selon la classification EHS, le grade 1 correspond à un pénis augmenté de taille mais non rigide, le grade 2 à un pénis rigide mais insuffisamment pour permettre la pénétration, le stade 3 à un pénis suffisamment rigide pour permettre la pénétration mais pas totalement rigide, le stade 4 un pénis totalement rigide.

Afin d'éviter toute modification des conditions d'observation, aucun critère de non-inclusion n'a été prévu sauf d'allergie connue aux composants du produit, en particulier aux raisins, pommes, safran et sulfites. Étaient également exclus les sujets sous traitement antidépresseur ou vasodilatateur ou prenant un traitement contre la dysfonction érectile. Le déroulement de l'étude et le recueil des critères d'évaluation est résumé dans le tableau 1.

Population étudiée

Parmi les 103 hommes initialement inclus dans l'étude, 94 (91,3 %) remplissant tous les critères d'inclusion, ne présentant aucun critère d'exclusion, ayant utilisé correctement le système Foodtrial® pour collecter leurs données et étant restés dans l'étude jusqu'à la fin ont été inclus dans l'analyse statistique.

Critères	Inclusion (Avant J-7)	J0	J1	J14	J28
Erection Hardness Scale (Questionnaires répliquables)	Cotation pour chaque nouvelle érection entre J-7-J0 et entre J1-J28				
Erection Hardness score (Questionnaires Fixes)	X	X	X	X	X
Fréquence d'érection (Questionnaires Fixes)	X	X		X	X
Érections spontanées (Questionnaires Fixes)	X	X		X	X
IIEF-5 (Questionnaires Fixes)	X			X	X
PGII (Qualité d'érection) (Questionnaires Fixes)				X	X
PGII (Vie sexuelle) (Questionnaires Fixes)					X
Opinion et satisfaction (Questionnaires Fixes)					X
Observance (Questionnaires Fixes)					X

TABLEAU 1 : Critères.

Caractéristiques à l'inclusion	
Âge	53.4 ± 6.8 yo
[40 - 50] ans	n = 40 (42,6 %)
[50 - 60] ans	n = 32 (34,0 %)
60 ans et plus	n = 22 (23,4 %)
IMC	26,3 ± 3,1 kg/m ²
Normal (18,5 - 25 kg/m ²)	n = 40 (42,6 %)
Surpoids (25 - 30 kg/m ²)	n = 32 (34,0 %)
Obèse (> 30 kg/m ²)	n = 22 (23,4 %)
Ancienneté du déclin de la qualité d'érection	
Moins d'un an	n = 37 (39,4 %)
Entre 1 et 5 ans	n = 57 (60,6 %)
Sujets en couple ou avec un (ou des) partenaire(s) sexuels	n = 89 (94,7 %)
Libido préservée	n = 72 (76,6 %)
Activité sportive ou physique (heures par semaine)	
0 à 1 h/ semaine	n = 19 (20,2 %)
1 à 2 h/ semaine	n = 25 (26,6 %)
> 2 h/ semaine	n = 39 (41,5 %)
> 10 h/ semaine	n = 11 (11,7 %)

TABLEAU 2 : Caractéristiques à l'inclusion.

Parmi eux, 42,6 % avaient entre 45 et 50 ans, 34,0 % entre 50 et 60 ans et 23,4 % avaient 60 ans et plus.

Près des deux tiers d'entre eux (61,7 %) étaient en surpoids (25-30 kg/m²) (48,9 %) ou obèses (> 30 kg/m²) (12,8 %).

Presque tous (94,7 %) avaient une relation ou des partenaires sexuels et la plupart d'entre eux pratiquaient un sport ou avaient une activité physique : 1 à 2 h/ semaine (26,6 %), > 2 h/ semaine (41,5 %) et > 10 h/ semaine (11,7 %).

Les trois quarts d'entre eux (76,6 %) avaient une libido actuellement préservée, tous (100 %) avaient eu une activité sexuelle au cours des 4 dernières semaines (seuls ou non) mais 39,4 % connaissaient une baisse de la qualité de l'érection depuis moins d'un an et 60,6 % depuis 1 à 5 ans.

Selon le score IIEF-5, la diminution de la fonction érectile était modérée à sévère chez 11,8 % d'entre eux, légère à modérée chez 43,6 %, légère à nulle chez 43,6 %.

Comme attendu pour l'étude, la diminution de leur vitalité sexuelle ne se caractérisait donc pas par une forte diminution de la fréquence de leur érection : près des deux tiers d'entre eux (61,7 %) en ont eu au moins trois et plus par semaine et 22,4 % ont des érections spontanées fréquentes ou relativement fréquentes.

Par contre, leurs plaintes concernaient essentiellement la qualité de leurs érections : 23,4 % décrivaient que leur pénis était dur mais pas assez pour la pénétration, 76,6 % qu'il était assez dur pour la pénétration mais pas complètement dur, et aucun d'entre eux ne répondait qu'il était complètement rigide.

La valeur moyenne de l'EHS était de 2,7 ± 0,5 sur un score optimal de 4.

Ces hommes ont pris EnoSTIM™ pendant 28 jours, ont décrit chaque érection sur l'application Foodtrial® et ont rempli à J14 et J28 les questionnaires évaluant leur fonction sexuelle et leur opinion sur l'effet du produit.

Amélioration du déclin sexuel sous EnoSTIM™

L'EHS qui était le critère principal a significativement augmenté et de manière progressive durant toute la durée de suivi (**Figure 1**) atteignant $3,3 \pm 0,6$ points au terme de l'étude ce qui correspond à une amélioration de + 22 % ($+ 0,6 \pm 0,5$ points) et une évolution positive a été observée chez 73,8 % des sujets.

Le score moyen concernant le mois précédant la baseline enregistré en questionnaire fixe, était de 2,77 et fortement comparable à celui de la baseline (2,7) enregistré en questionnaire répliquables.

En tenant compte des classes de dureté, le pourcentage moyen d'érections pendant lesquelles le pénis était assez dur pour la pénétration (**dureté 3 et 4**) augmentait progressivement et significativement de 68,0 % avant la prise d'EnoSTIM™ à 87,7 % au cours de la 4^e semaine de prise tandis que le pourcentage moyen d'érections aux cours desquelles le pénis n'était pas assez dur pour la pénétration diminuait de 32,1 % à 12,3 % ($p < 0,0001$).

De plus, le pourcentage moyen d'érections au cours desquelles le pénis était totalement rigide (**dureté 4**) augmentait progressivement et significativement de 9,9 % à 44,8 % (**figure 2**).

Le nombre total d'érections et le nombre d'érections spontanées ont également augmenté.

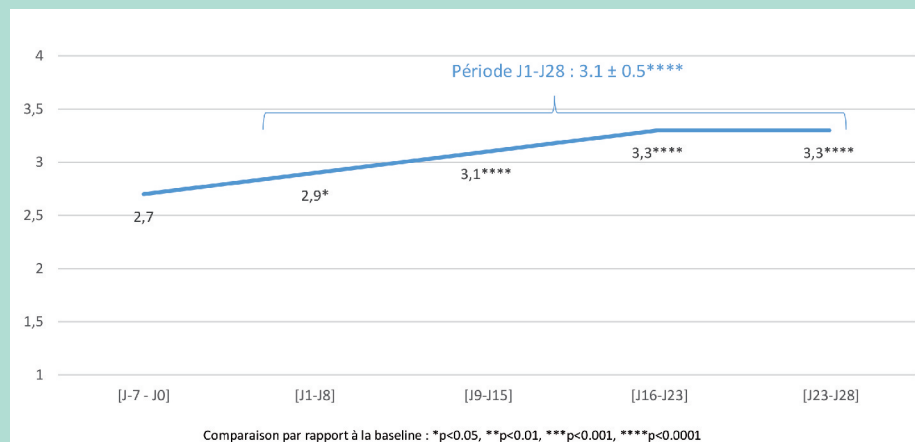


FIGURE 1 : Évolution moyenne de l'EHS en 28 jours.

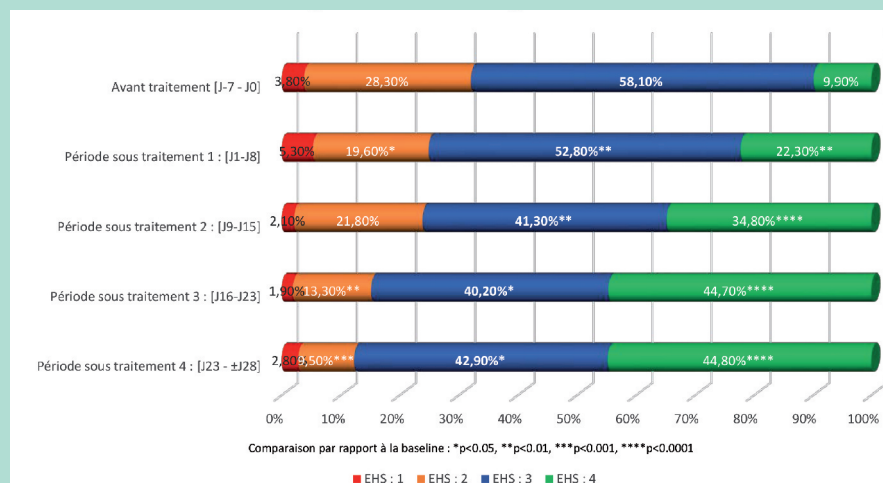


FIGURE 2 : Évolution des grades de l'EHS.

Le pourcentage d'hommes ayant plus de 4 érections par semaine est passé de 20,0 % à 36,5 % tandis que le pourcentage de ceux ayant 2 érections ou moins par semaine a diminué de 38,8 % à 17,7 % ($p = 0,0017$) (**Figure 3**).

De même, le pourcentage des hommes ressentant des érections spontanées plus d'une fois tous les deux jours ou presque tous les jours a augmenté significativement de 21,2 % à l'inclusion à 31,7 % à J14 et 31,8 % à J28 alors

que les pourcentages de ceux ayant rarement ou presque jamais d'érections diminuaient de 47,0 % à 30,6 % à J14 et J28 ($p = 0,0116$) (**Figure 4**).

Le score IIEF-5 a été également significativement amélioré.

Le pourcentage d'hommes ayant une baisse de fonction érectile moyenne ou sévère a diminué de 11,8 % à l'inclusion à 8,2 % à J14 et 7,0 % à J28 tandis que le pourcentage des hommes sans baisse de fonction érectile ou avec baisse de fonction érectile légère est passé de

FIGURE 3 : Évolution de la fréquence totales- des érections.

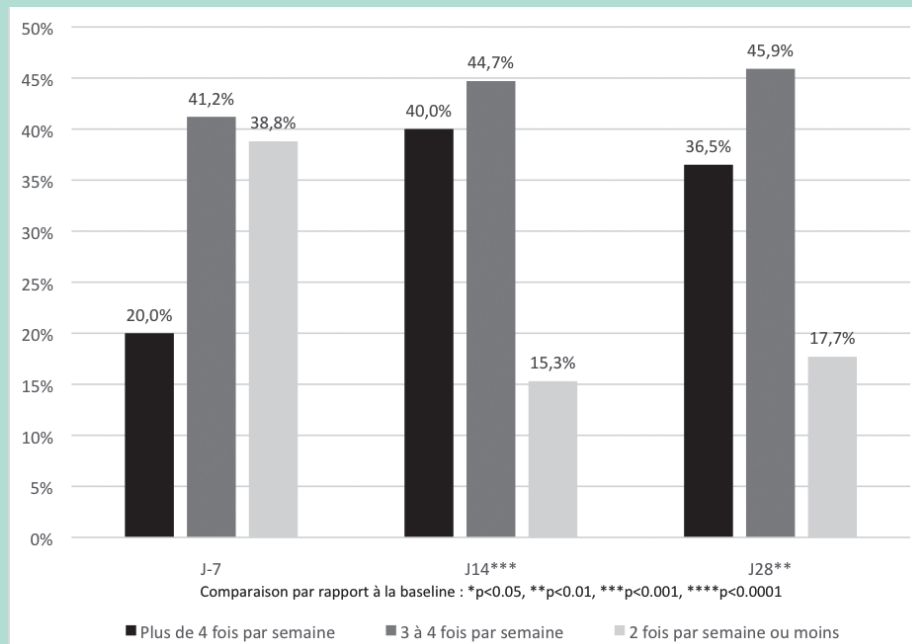
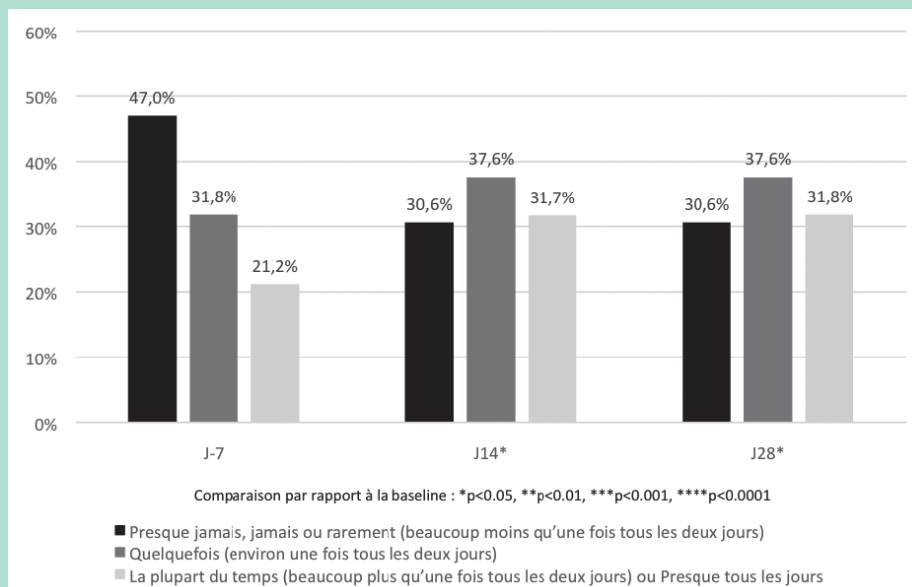


FIGURE 4 : Évolution de la fréquence des érections spontanées.



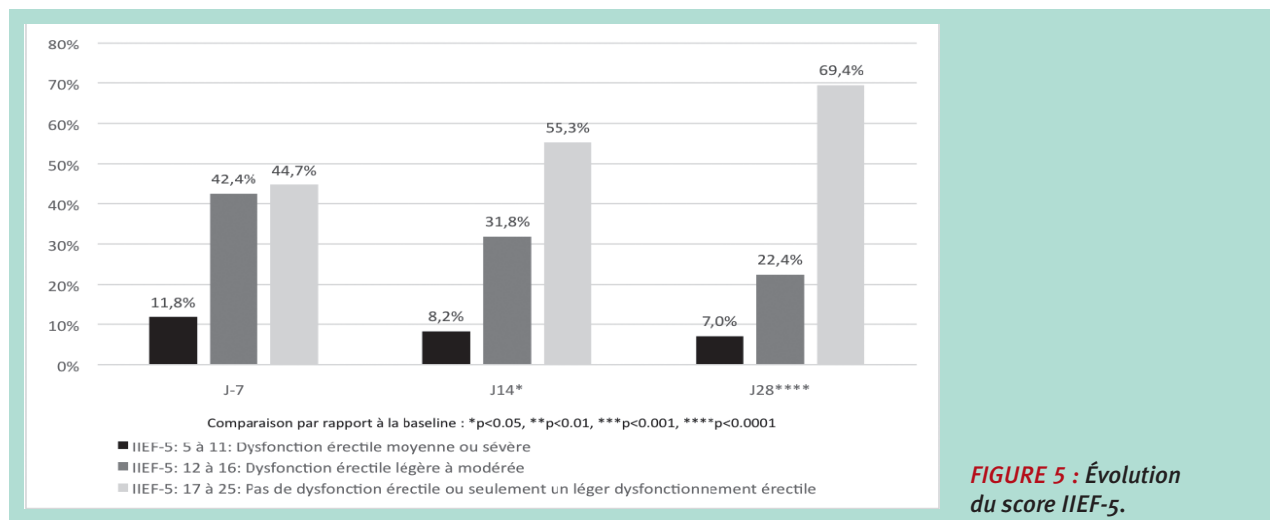


FIGURE 5 : Évolution du score IIEF-5.

44,7 % à l'inclusion à 53,3 % à J14 et 69,4 % à J28 ($p < 0,0001$) (**Figure 5**).

En moyenne, le score IIEF-5 a augmenté de $15,6 \pm 3,9$ à l'inclusion à $16,6 \pm 5,1$ à J14 et à $17,7 \pm 4,5$ à J28 ($p < 0,0001$).

Une amélioration de la qualité des érections était mise en évidence par l'IIEF-5 chez 71,8 % des hommes.

Cette amélioration était liée à une amélioration de la rigidité (question 2), du maintien de la rigidité (question 3) et de la durée de l'érection (question 4) rapportée par 47,1 % hommes pour ces 3 questions et à l'augmentation de leur satisfaction (question 5) pour 51,8 % d'entre eux.

En ce qui concerne l'effet immédiat d'EnoSTIM™, seuls 4,3 % des hommes ont rapporté une augmentation du nombre ou de la qualité des érections spontanées dès la première consommation du produit.

Opinions des hommes et satisfaction

Dès le 14^e jour, près des deux tiers des hommes (61,1 %) considéraient que la qualité de leur érection était améliorée et ce pourcentage atteignait 66,0 % à J28 tandis que 58,8 % d'entre eux déclaraient que leur vie sexuelle était plus satisfaisante.

À la fin de la période de traitement, plus d'un sujet sur deux (54,1 %) était satisfait de la rapidité d'action d'EnoSTIM™ et des améliorations qu'il apportait, 57,7 % étaient plus confiants de s'engager dans une activité sexuelle avec un(e) partenaire et 62,3 % étaient globalement satisfaits.

Près des trois quarts (70,6 %) se déclaraient prêts à le recommander à un ami se plaignant d'une baisse de la

vitalité sexuelle. Parmi eux, 40,0 % ont déclaré aussi que leur partenaire était plus satisfaite de leurs rapports sexuels depuis qu'ils prenaient EnoSTIM™.

Analyse de l'efficacité en fonction de l'âge, de l'IMC et de l'ancienneté des troubles de l'érection

L'amélioration de la dureté était comparable quel que soit l'âge, la fréquence hebdomadaire de pratique sportive, l'IMC et l'ancienneté des troubles de l'érection et aucune différence n'a été observée en fonction de l'âge sur les évolutions de la qualité de l'érection et de la vie sexuelle ou le pourcentage d'hommes qui étaient prêts à recommander le produit à des amis se plaignant d'un déclin de leur vitalité sexuelle.

Seuls deux éléments ont été trouvés statistiquement significatifs : l'amélioration de l'IIEF-5 variait significativement selon l'âge des hommes avec les meilleurs résultats obtenus dans la tranche de 50 à 60 ans tandis que la satisfaction globale était plus importante chez les sujets dont la qualité d'érection avait baissé depuis moins d'un an : 75,8 % vs 53,9 % chez les autres ($p < 0,01$).

Ces analyses contribuent à montrer qu'EnoSTIM™ est efficace quels que soient l'âge, l'IMC, la fréquence hebdomadaire de pratique sportive et l'ancienneté des troubles de vitalité érectile mais avec une efficacité plus importante pour les hommes de 50 à 60 ans et une satisfaction encore mieux ressentie pour les hommes dont la plainte était présente depuis moins d'1 an.

Discussion

Les résultats de cette étude comportent toutes limites méthodologiques bien connues des études de type observationnel, mais également présentent l'avantage de décrire en vie réelle l'évolution des hommes souffrant d'une diminution de leur vitalité sexuelle et son évolution sous EnostimTM observée dans des conditions réelles de la vie quotidienne et plus précises qu'habituellement par l'utilisation d'application de suivi sécurisée sur smartphones, éliminant les biais de mémoire habituels.

La comparaison des résultats de notre étude avec ceux issus des essais ou études observationnelles portant sur les IPDE5 tel que le sildénafil, vardéfafil, tadalafil ou avafafil qui sont des médicaments « à la demande » pris ponctuellement en prévision d'un acte sexuel ne peuvent être réalisée car elle ne porte pas sur les mêmes objectifs ; en adéquation avec les mécanismes de modulation du stress oxydatif et de la dérive inflammatoire vasculaire chronique, mais aussi avec les résultats observés (immédiatement versus au cours du traitement) dans la présente étude, l'objectif de EnostimTM est de restaurer durablement une fonction érectile physiologique alors que les IPDE5 suppléent ponctuellement au déficit physiologique.

Les seules comparaisons intéressantes pourraient porter sur l'usage quotidien de tadalafil 2,5 ou 5 mg mais là encore les comparaisons achoppent sur le fait que les profil des patients sont très différents et caractérisés pour le tadalafil par des dysfonction érectiles beaucoup plus importantes au regard de l'IIEF-5 (Porst H 2014, H. Brock G 2016, Hatzichristou D 2015, Buvat J 2014).

La cible potentielle de EnostimTM est constituée par des hommes présentant non pas des dysfonctions érectiles en termes de fréquence ou de durée mais des hommes ayant des érections dont la qualité en termes de rigidité diminue.

Il agit sur le critère de l'IIEF-5 par l'intermédiaire notamment de la question 2 qui porte sur la rigidité mais l'amplitude de l'amélioration de ce critère ne peut atteindre celle relevées dans les études sur le tadalafil ne serait-ce parce que l'IIEF-5 des patients inclus dans notre étude est beaucoup moins altéré.

Par contre, l'altération de la rigidité qui est la défaillance pour laquelle les hommes consultent le plus et qui est le plus mal ressentie par eux plus encore que la diminution de fréquence ou de durée (King R 2007, Claes H 2008) est l'objet d'une nette amélioration dans notre étude.

En effet, le pourcentage moyen d'érections au cours desquelles le pénis est totalement rigide (maximum sur l'échelle de EHS) est pratiquement multiplié par 5 après 3 semaines de prise du produit.

Ce critère de rigidité ne figure par contre pas dans les études citées sur le tadalafil en prise quotidienne en raison sans doute du fait qu'elles ne visent pas la même cible.

Cette amélioration essentiellement de la rigidité est en accord avec le mode d'action des composants du produit à l'étude qui permettent une meilleure vasodilatation au niveau circulatoire et un meilleur remplissage des corps caverneux sous l'effet d'une augmentation permanente des concentrations en NO.

Il est important de souligner que près des deux tiers des hommes déclarent avoir une amélioration de la qualité de leur érection, que leur vie sexuelle était plus satisfaisante, qu'ils étaient plus confiants de s'engager dans une activité sexuelle avec un(e) partenaire et étaient globalement satisfaits.

Ceci à l'inverse reflète aussi l'importance attribuée par les hommes à la qualité de la rigidité pénienne et que son renforcement est extrêmement important pour leur vie sexuelle.

Le fait que la prise d'EnoSTIMTM aient des résultats de satisfaction globale, témoin de l'implication de la qualité de l'érection dans la qualité de vie, encore meilleurs lorsque les troubles de la fonction érectile sont relativement récents doit inciter à préconiser rapidement ce produit dès l'apparition des premières insatisfactions avant que l'effet psychologique négatif des premières défaillances ne viennent aggraver la situation.

À l'inverse, le fait de retrouver une rigidité satisfaisante, comme indiqué dans les résultats, contribue à rendre les hommes plus confiants de s'engager dans une relation sexuelle et suscite une dynamique positive en faveur de son succès.

En agissant sur la rigidité EnoSTIMTM contribue à une meilleure satisfaction des hommes vis à vie de leur vie sexuelle dès qu'elle commence à être altérée par l'âge et le stress oxydatif et inflammatoire vasculaire chronique et ce sans avoir les risques et les inconvénients des IPDE5.

Aucun effet indésirable significatif n'a été déclaré au cours de cette étude témoignant de la bonne tolérance de la supplémentation par EnoSTIMTM.

Conclusion

La prise d'EnoSTIMTM augmente la qualité de l'érection et surtout sa rigidité et contribue ainsi à réduire le déclin de la fonction érectile des hommes, à améliorer leur vitalité sexuelle et à accroître leur satisfaction vis-à-vis de leur vie sexuelle.

Cet effet sur la dureté de l'érection est en relation avec l'action vasoactive du NO dont la production est augmentée par EnoSTIMTM.

Il correspond à un besoin réel d'une grande partie de la population masculine dont les problèmes sexuels ne sont pas liés à la fréquence ou à la durée de leur érection mais à son manque de dureté et qui correspond aux premières conséquences cliniques du début de l'atteinte microvasculaire liée à l'âge.

De par son mécanisme d'action direct sur le NO, le stress oxydatif et la dérive inflammatoire vasculaire, cette solution s'inscrit dans le long terme, visant à restaurer des fonctions normales plutôt que de pallier à un manque instantané et sporadique de vasodilatation.

Références

1. Agarwal A., Nandipati K.C., Sharma R.K., Zippe C.D., Raina R. 2006. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J. Androl.* 2006 ; 27(3) : 335-47.
2. Brock G., Ni X., Oelke M., Mulhall J., Rosenberg M., Seftel A., D'Souza D., Barry J. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med.* 2016 May ; 13(5) : 860-75.
3. Broekhuizen L.N., Van Wijk D.F., Vink H., et al. Reduction of monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage migration inhibitory factor by a polyphenol-rich extract in subjects with clustered cardiometabolic risk factors. *British Journal of Nutrition.* 2011 ; 106 (9) : 1416-22.
4. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J. Urol.* 1997 ; 157(1) : 320-4.
5. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* Dec 2006 ; (12 Suppl 4) : 53-62.
6. Buvat J., Hatzichristou D., Boess FG., Büttner H., Gehchan N., Hennes C., Porst H. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDAT study. *Int. J. Clin. Pract.* 2014 ; 68(9) : 1087-99.
7. Cai T., Morgia G., Carrier G., Terrone C., Imbimbo C., Verze P., Mirone V. An improvement in sexual function is related to better quality of life, regardless of urinary function improvement: results from IDiProst® Gold Sturdy. *Arch. Ital. Urol. Androl.* Dec 2013 ; 85(4) : 184-9.
8. Claes H., Opsomer R.J., Andrianne R., Vanbelle S., Albert A., Vanderdonck F. Characteristics and expectations of patients with erectile dysfunction: results of the SCORED study. *Int. J. Impot. Res.* 2008 Jul-Aug ; 20(4) : 418-24.
9. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994 ; 151 : 54-61.
10. Hatzichristou D., d'Anzeo G., Porst H., Buvat J., Hennes C., Rossi A., Hamidi K., Büttner H. Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of erectile dysfunction during a 6-month observational study (EDATE): impact of patient characteristics and comorbidities. *BMC Urol.* 2015 ; 12,15 : 111.
11. Intertek, Laboratory. 2015 France: s.n., 2015.
12. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urology.* 2000 ; 163(2): 460-3.
13. King R., Juenemann K.P., Levinson I.P., Stecher V.J., Creanga D.L. Correlations between increased erection hardness and improvements in emotional well-being and satisfaction outcomes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2007 Jul-Aug ; 19(4) : 398-406.
14. Levine L.A., Juenemann K.P. Erection hardness: a unifying factor for defining response in the treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2006 Sep ; 68(3 Suppl) : 17-25.
15. Meller S., Stulp E., Walker C.N., et al. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease, and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. *The Journal of invasive Cardiology* 2013 ; 25(6) : 313-9.
16. Modabbernia A., Sohrabi H., Nasehi A.A., Raisi F., Saroukhani S., Jamshidi A., Tabrizi M., Ashrafi M., Akhondzadeh S. Effect of a saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* Oct 2012 ; 223(4) : 381-8.
17. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Montorsi F. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005 ; 96(12B) : 19-23.
18. Mulhal J.P., Goldstein I., Bushmakin A.G., et al. Outcomes assessment: Validation of the Erection Hardness Score. *The Journal of Sexual Medicine* 2007 ; 4, 6 : 1626-34.
19. Münzel T., Gori T. Nebivolol: the somewhat-different β -adrenergic receptor blocker. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 ; 54(16) : 1491-9.
20. Porst H., Gacci M., Büttner H., Hennes C., Boess F. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur. Urol.* 2014 ; 65(2) : 455-64.
21. Shamsa A., Hosseinzadeh H., Molaei M., Shakeri M.T., Rajabi O. Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study. *Phytomedicine.* 2009 ; 16(8) : 690-3.
22. Silva F.H., Monica F.Z., Bau F.R., Brugnerotto A.F., Priviero F.B., Toque H.A., Antunes E. Superoxide anion production by NADPH oxidase plays a major role in erectile dysfunction in middle-aged rats: prevention by antioxidant therapy. *J Sex Med.* 2013 ; 10(4) : 960-71.
23. Tang FT., Qian ZY., Liu PQ., Zheng SG., He SY., Bao LP., Huang HQ. Crocetin improves endothelium-dependent relaxation of thoracic aorta in hypercholesterolemic rabbit by increasing eNOS activity. *Biochem Pharmacol.* 2006 ; 72(5) : 558-65.