

Cialis : de la pharmacologie à la clinique

François Giuliano

Service d'Urologie, CHU de Bicêtre

Après la révolution représentée par l'introduction des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 dans le traitement de la dysfonction érectile, les recherches se sont poursuivies pour tenter d'optimiser cette classe thérapeutique. La structure moléculaire originale du tadalafil et sa longue demi-vie se traduisent par une durée d'action prolongée jusqu'à 36 heures.

Parmi les inhibiteurs de la phosphodiesterase, le tadalafil (Cialis®) est caractérisé par une structure moléculaire qui se différencie nettement de celles du sildénafil et du vardénafil (Figure 1).

Le tadalafil se distingue également des autres inhibiteurs de la phosphodiesterase par sa pharmacocinétique. Après une prise orale unique, la concentration plasmatique maximale de tadalafil est atteinte en 2 heures ; sa demi-vie d'élimination est de 17,5 heures, alors qu'elle est de 3 à 4 heures pour le sildénafil et le vardénafil. Cette longue demi-vie du tadalafil explique sa durée d'action prolongée mise en évidence par les études cliniques.

Le programme de développement du tadalafil a comporté plus de 60 études cliniques auxquelles ont participé plus de 4 700 patients. Le dossier d'enregistrement a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 25 juillet 2002 et l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée en novembre 2002. Le tadalafil a été approuvé aux Etats-Unis en novembre 2003.

I. UNE AMÉLIORATION RAPIDE ET PROLONGÉE DE LA FONCTION ÉRECTILE

La durée d'action du tadalafil chez des hommes présentant une dysfonction érectile a tout d'abord été évaluée dans des conditions de laboratoire. La réponse érectile en réponse à une stimulation visuelle a été mesurée avec un appareil, le RigiScan®, au cours d'une étude multicentrique randomisée, croisée (n = 61), en double aveugle contre placebo (n = 41). Les résultats étaient comparés 24 heures après la prise orale d'un comprimé de 10 mg de tadalafil ou de placebo. Dans le groupe tadalafil, 55 % des patients ont présenté une rigidité pénienne pendant au moins 3 minutes consécutives, contre 7% des patients du groupe placebo (p < 0,001).

Une seconde étude a été réalisée au domicile des patients, en Europe et aux Etats Unis (Tableaux 1 et Figure 2). Parmi les 348 patients inclus, 175 ont reçu une dose de 20 mg de tadalafil

Tableau 1 : Période d'efficacité de Cialis : Objectifs et méthodes (RigiScan™)

- Déterminer si l'effet du Cialis 10 mg persiste 24 h après son administration chez des hommes présentant une DE
- Etude contrôlée, multicentrique, croisée (n=61), randomisée, en double aveugle, contre placebo (n=41)
- Stimulation visuelle
- Erection : ≥ 55% de rigidité pénienne pendant ≥3 minutes consécutives (RigiScan™)
- Evaluation 24 h après la prise

Padma-Nathan H et al J.Urol.2001, 165, 5, #923

lafil et 173 ont reçu un placebo. Le pourcentage de tentatives aboutissant à un rapport sexuel réussi a été significativement (p < 0,001) plus important dans le groupe tadalafil que dans le groupe placebo, 24 heures et 36 heures après la prise (Figure 3).

Enfin, une analyse globale des études de phase III du dossier d'enregistrement a montré que, dans les 12 à 24 heures après la prise, 80% des patients déclaraient avoir des rapports réussis (Figure 4).

Une étude en double aveugle contrôlée contre placebo conduite à domicile chez 223 patients a montré que cette longue durée d'action n'a aucune conséquence défavorable sur la rapidité d'action du médicament

L'absorption du tadalafil n'est pas modifiée par la prise alimentaire, comme le montre une étude en ouvert, croisée, conduite chez 18 sujets sains âgés de 18 à 65 ans ayant utilisé le tadalafil, soit après une période de jeûne de 10 heures, soit 5 minutes après avoir absorbé un repas riche en graisses.

II. L'EFFICACITÉ DU TADALAFIL EST DOSE-DÉPENDANTE

Un article récemment publié résume les résultats de 5 études de phase III, contrôlées contre placebo, ayant inclus 1 112 patients. Ces études avaient un schéma comparable (Figure 5). Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables à celles des autres études sur le traitement de la dysfonction érectile (Tableau 2). Le questionnaire IIEF (score maximal : 30 ; fonction érectile normale : 25) était utilisé dans ces 5 études pour évaluer l'efficacité du tadalafil.

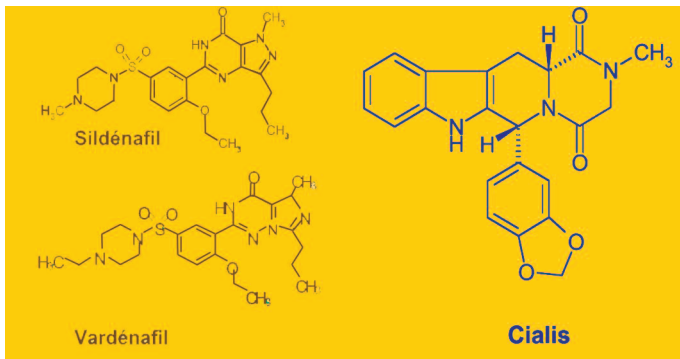


Figure 1: Cialis (tadalafil) : une structure chimique différente.

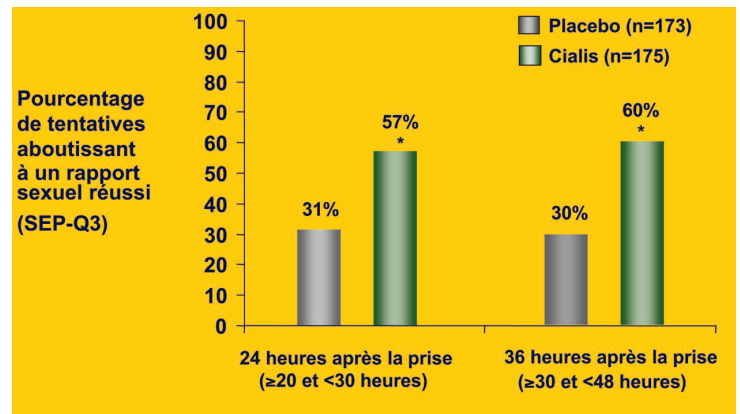


Figure 3 : Cialis augmente significativement la réussite du rapport 24 et 36 heures après la prise.

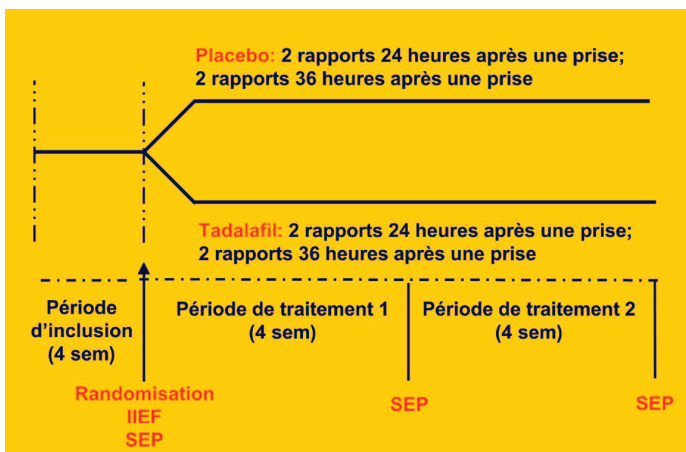


Figure 2 : Durée d'efficacité du Cialis : schéma de l'étude.

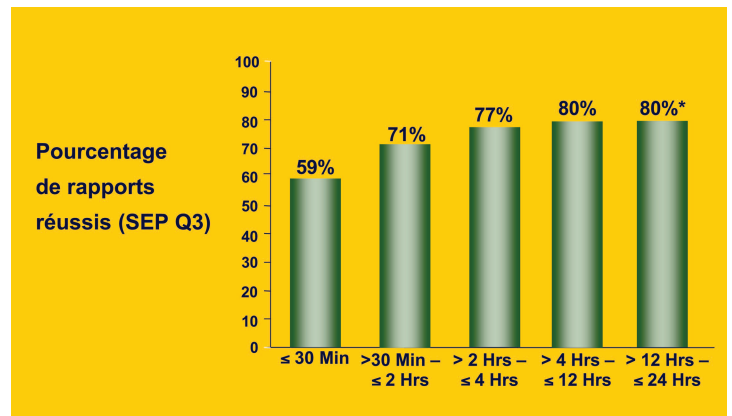


Figure 4 : % de rapports réussis avec Cialis 20 mg en fonction du temps au cours des 3 études de phase III.

- Etude en ouvert, croisée, 2 phases de traitement
- 18 sujets sains, hommes et femmes, 18-65 ans
- Sujets randomisés pour recevoir une dose unique de Cialis 20 mg, soit :
 - Après une période de jeûne de 10 heures
 - ou
 - 5 minutes après avoir pris un petit déjeuner riche en matières grasses selon la définition de la FDA (57%MG, 997 kCal)
 - 2 oeufs (cuisinés à l'huile)
 - 2 tranches de bacon (grillées)
 - 1 tranche de pain blanc avec 10 g de beurre
 - 2 pommes de terre sautées
 - 240 ml de lait entier
- Une période de washout de 14 jours entre les 2 phases de traitement

Figure 5: Effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique du Cialis : schéma de l'étude

Tableau 2 :Caractéristiques démographiques des patients.

Paramètre	Valeur
Age moyen (années)	59
Durée DE >1 an (%)	90
Etiologie DE (%)	
Psychogène	8,7
Organique	60,5
Mixte	30,8
Diabète (%)	21
Hypertension (%)	30
Maladie coronaire (%)	8
Domaine de la fonction érectile de l'IIEF à J0	14,6

Cette analyse globale montre que, administré à raison de 2,5 à 20 mg, le tadalafil a une efficacité dose-dépendante sur la fonction érectile évaluée par le pourcentage de patients améliorés (Figure 6) à la fin du traitement. À la dose de 20 mg, 59 % des patients ont une fonction érectile normalisée et les patients estiment que 75 % des tentatives de rapport sexuel sont réussies.

III. UN PROFIL DE TOLÉRANCE FAVORABLE

L'analyse globale des 5 études de phase III montre un profil de tolérance favorable. Les effets indésirables rapportés par les patients traités par le tadalafil sont peu fréquents. Aucun effet sur la perception et la vision des couleurs n'a été décrit. Le tadalafil présente une sélectivité élevée pour la phosphodiesterase de type 5, alors que la phosphodiesterase de type 6 est exprimée dans la rétine.

Les arrêts de traitement dus aux événements indésirables n'ont pas été significativement différents chez les patients traités par le tadalafil et les patients recevant le placebo (respectivement 2,1 % et 1,3 %) (Tableau 3).

Tableau 3: Effets indésirables les plus fréquents liés au traitement.

EI	Cialis Placebo (N = 308)	(2.5-20 mg) (N = 804)
Céphalées	6%	14%*
Dyspepsie	2%	10%*
Douleur dorsale	5%	6%
Rhinite (congestion nasale)	4%	5%
Douleur musculaire	2%	5%
Vasodilatation (rougeur faciale)	2%	4%

*Incidence significative vs placebo.

† Sur la base de 5 études phase 3. Toutes les doses ne sont pas incluses dans toutes les études.

Brock G et al. *J Urol.* 2002;168:1332-1336.

IV. LE TADALAFIL RESTE EFFICACE ET BIEN TOLÉRÉ CHEZ LES DIABÉTIQUES SOUFFRANT DE DYSFONCTION ÉRECTILE

La dysfonction érectile est fréquemment sévère chez le patient diabétique et répond moins bien au traitement pharmacologique. Les résultats regroupés de 5 études montrent que l'efficacité du tadalafil est dose-dépendante chez le sujet diabétique comme chez le sujet non diabétique, bien que le score IIEF initial des patients diabétiques soit plus faible. À la dose de 20 mg, le pourcentage de rapports réussis est de 58% et 68 % des patients déclarent que leur fonction érectile est améliorée à la fin du traitement.

La fréquence et la nature des effets indésirables rapportés dans cette population sont comparables à celles observées chez les patients non diabétiques.

V. CONCLUSION

La structure moléculaire originale du tadalafil et son action à la fois rapide et prolongée due à des caractéristiques pharmacocinétiques favorables font de ce médicament un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 très performant. Son efficacité démontrée, sa bonne tolérance, sa durée d'action pouvant aller jusqu'à 36 heures et l'absence d'interaction entre son absorption et la prise alimentaire ou la prise d'alcool en font un médicament particulièrement intéressant dans le traitement de la dysfonction érectile, y compris chez les sujets diabétiques présentant une dysfonction érectile sévère.

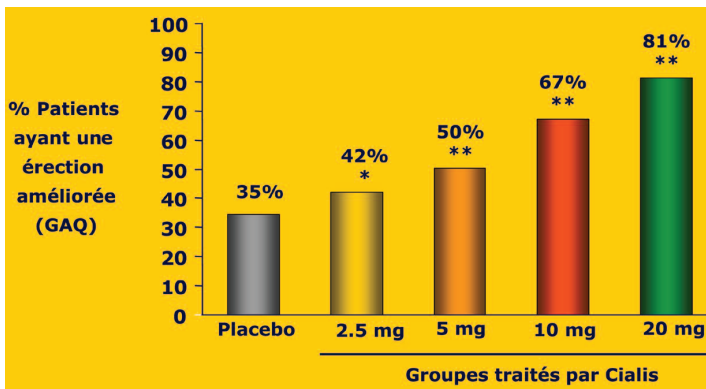


Figure 6: 81 % des patients ont une érection améliorée à la fin du traitement.