



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Premier traitement topique de la dysfonction érectile : un nouveau paradigme

J.-N. Cornu^{a,*}

D'après les communications de P. Costa^b et J.-E. Terrier^c

^aService d'Urologie, Hôpital Tenon, Université Paris 6, AP-HP,
4 rue de la Chine, 75020 Paris

^bService d'Urologie-Andrologie, CHRU de Nîmes, Hôpital Universitaire Carémeau,
place du Pr Debré, 30029 Nîmes cedex 9

^cService d'Urologie, CH Lyon Sud, 165 chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite

Introduction

La dysfonction érectile (DE) est un symptôme très fréquent, aux étiologies multiples. Du fait de son retentissement sur la qualité de vie, et une fois chronicisée, la DE peut revêtir le statut de « maladie », pour laquelle il existe un besoin dans la population masculine. Les recommandations actuelles font état de la validité et de l'efficacité des traitements pharmacologiques sous forme de comprimés (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5), ou d'injections intracaverneuses de prostaglandines. Cependant, il existe probablement une place pour une forme topique locale de traitement de l'insuffisance érectile. En effet, à la question, chez des patients traités pour DE, « seriez-vous susceptible d'utiliser un nouveau traitement (une crème que l'on applique directement à l'extrémité du pénis) à la place de votre traitement actuel ? », 88 % des patients répondaient oui (Costa et al.). Un tel traitement topique par application locale a récemment été mis au point, et pourrait constituer une alternative potentielle au sein de l'arsenal thérapeutique de traitement de la DE.

Principe thérapeutique

Il s'agit d'un mélange d'alprostadil (forme de synthèse de la prostaglandine naturelle PGE₁, connue pour ses propriétés

permettant la relaxation des cellules musculaires lisses amenant à une vasodilatation artériolaire) et de DDAIP-HCl, un acide gras agissant comme un accélérateur de diffusion transdermique. L'application du produit dans la portion distale de l'urètre au niveau du méat est ainsi suivie d'une pénétration de la molécule d'alprostadil vers les corps spongieux et corps caverneux. Une stimulation sexuelle concomitante est recommandée. Le produit est présenté sous forme d'une crème ; cette galénique innovante, permettant un nouveau mode d'administration du traitement (non invasif), enrichit ainsi les possibilités de traitement de la DE.

Efficacité

La crème d'alprostadil en application locale a été testée au sein d'essais thérapeutiques de phase 3 permettant d'évaluer son efficacité et sa tolérance [1]. Trois études multicentriques, randomisées comparant alprostadil 100, 200 et 300 µg contre placebo ont été menées chez des patients atteints de DE (total 1874 patients) [1,2]. Les critères d'efficacité choisis pour ces études étaient des critères objectifs utilisant des scores validés [GAQ (*Global Assessment Questions*), IIEF (*International Index of Erectile Function*), SEP (*sexual encounter profile*)]. La durée des études variait entre 6 et 12 semaines. Les critères d'inclusion

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jncornu@hotmail.fr (J.-N. Cornu)

de ces études ont permis de documenter l'efficacité de la crème d'alprostadil chez des patients présentant un profil défavorable (DE sévère et/ou ancienne et difficile à traiter).

Une première étude chez 142 patients présentant une DE sévère (IIEF moyen de base à $6,94 \pm 2,67$) a permis de mettre en évidence une efficacité du produit avec augmentation de 6,77 points d'IIEF par rapport au placebo et une amélioration de l'érection chez 76 % des patients au dosage de 200 µg, et 83 % au dosage de 300 µg (Fig. 1) [2]. Globalement comparable à l'effet des IPDE5 dans une telle population, les résultats du traitement étaient encourageants.

Deux autres études d'envergure ont évalué l'efficacité du produit chez des patients considérés comme présentant une DE difficile à traiter et ancienne [1]. Ces deux études de phase 3 ont en effet été conduites chez des patients plutôt âgés, dont 93,6 % avaient une DE depuis plus de 12 mois, présentant une ou plusieurs comorbidités (hypertension 45,8 %, événements cardiovasculaires (29 %), diabète (21,5 %), dépression (9,6 %), cancer de la prostate (12 %) et même pour certains hypogonadisme (1,5 %) [1]. Dans cette population, traitée pendant 12 semaines, il existait une amélioration significative du score IIEF chez plus de 50 % des patients traités avec 200 µg et 300 µg d'alprostadil. Ces résultats, avec toutes les réserves qu'impose une telle comparaison externe, semblaient au moins aussi bons que ceux obtenus avec les traitements pharmacologiques actuellement disponibles.

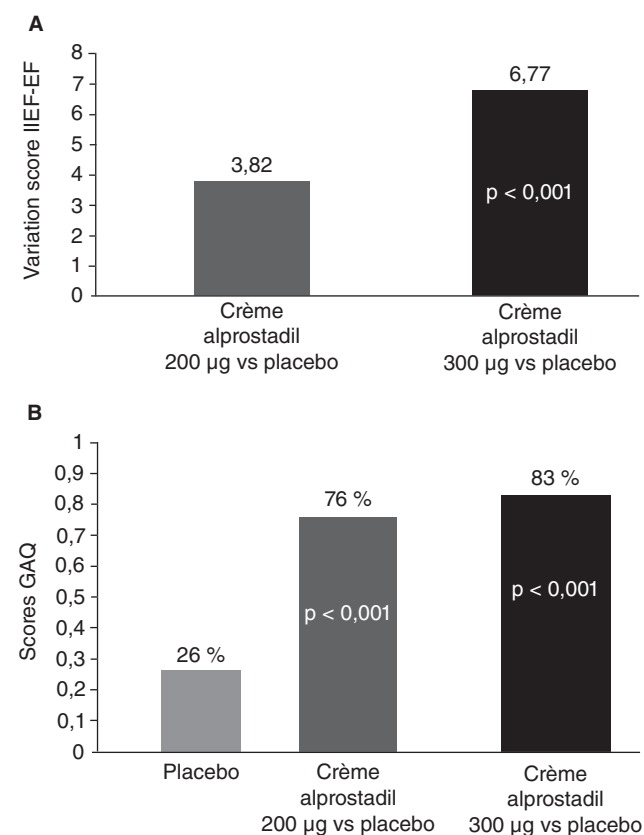


Figure 1. Efficacité du traitement dans les cas de DE sévère. A : Variation de l'IIEF vs placebo ; B : Variation du score GAQ dans les 3 groupes placebo, traitement à 200 µg, traitement à 300 µg.

Les analyses en sous-groupes de cette population plutôt hétérogène montraient des résultats probants dans plusieurs situations cliniques considérées comme délicates (antécédent de cancer de la prostate, de cancer urothélial ou colorectal, de traumatisme du bassin, de neuropathie diabétique avérée, ou encore de patients non répondeurs au sildénafil, Fig. 2).

Un essai d'envergure, en ouvert, multicentrique de phase 3 a permis de constater une augmentation de l'efficacité du traitement dans le temps, avec une amélioration du score IIEF de plus de 10 par rapport au début de l'étude [3].

Tolérance

Le profil de tolérance de la crème d'alprostadil a été étudié au cours des études de phase 3 qui ont permis d'objectiver plusieurs types d'effets secondaires non graves [1]. En effet, aucun événement indésirable grave imputable au traitement n'a été mis en évidence dans ces essais. Les effets indésirables étaient locaux, avec 24,9 % des cas de sensation de brûlure pénienne d'intensité légère à modérée au point d'application (spontanément résolutifs), 10,7 % d'érythèmes péniens, 2,9 % de troubles péniens, 1,1 % de vertiges, 0,5 % de syncopes, et 0,2 % d'hypotension. On notait également un cas isolé de priapisme. Des effets secondaires chez la partenaire étaient objectivés dans 5,7 % des cas, principalement sous la forme d'effets secondaires locaux.

Les conséquences de ces effets secondaires étaient faibles, car ils n'ont entraîné l'arrêt du traitement que dans 3 % des cas, ce qui semblait bien inférieur aux données rapportées pour les autres traitements pharmacologiques disponibles. Ces données étaient confirmées lors des études ouvertes de phase 3 avec 6 mois de suivi [3].

Vers une potentielle alternative thérapeutique ?

Le traitement par crème d'alprostadil, d'après les études disponibles, est donc une option prometteuse du fait de son efficacité par rapport au placebo et de son apparemment excellent profil de tolérance. De surcroît, la galénique étant nouvelle, c'est une nouvelle arme potentielle pour combattre la DE. Il existe cependant de nombreuses investigations à mener pour préciser :

- la sélection des patients étant à même de bénéficier au mieux de ce traitement ;
- la possibilité d'association avec d'autres traitements de la DE ;
- la place de ce médicament dans l'arbre décisionnel de traitement ;
- les résultats de l'usage à long terme.

Conclusion

Le traitement topique de la DE par application locale d'une crème d'alprostadil est une thérapeutique prometteuse, apparemment efficace et sûre. De plus amples investigations pourront confirmer des données ainsi que le rôle qu'est appelé à jouer cette option au sein de l'arsenal thérapeutique.

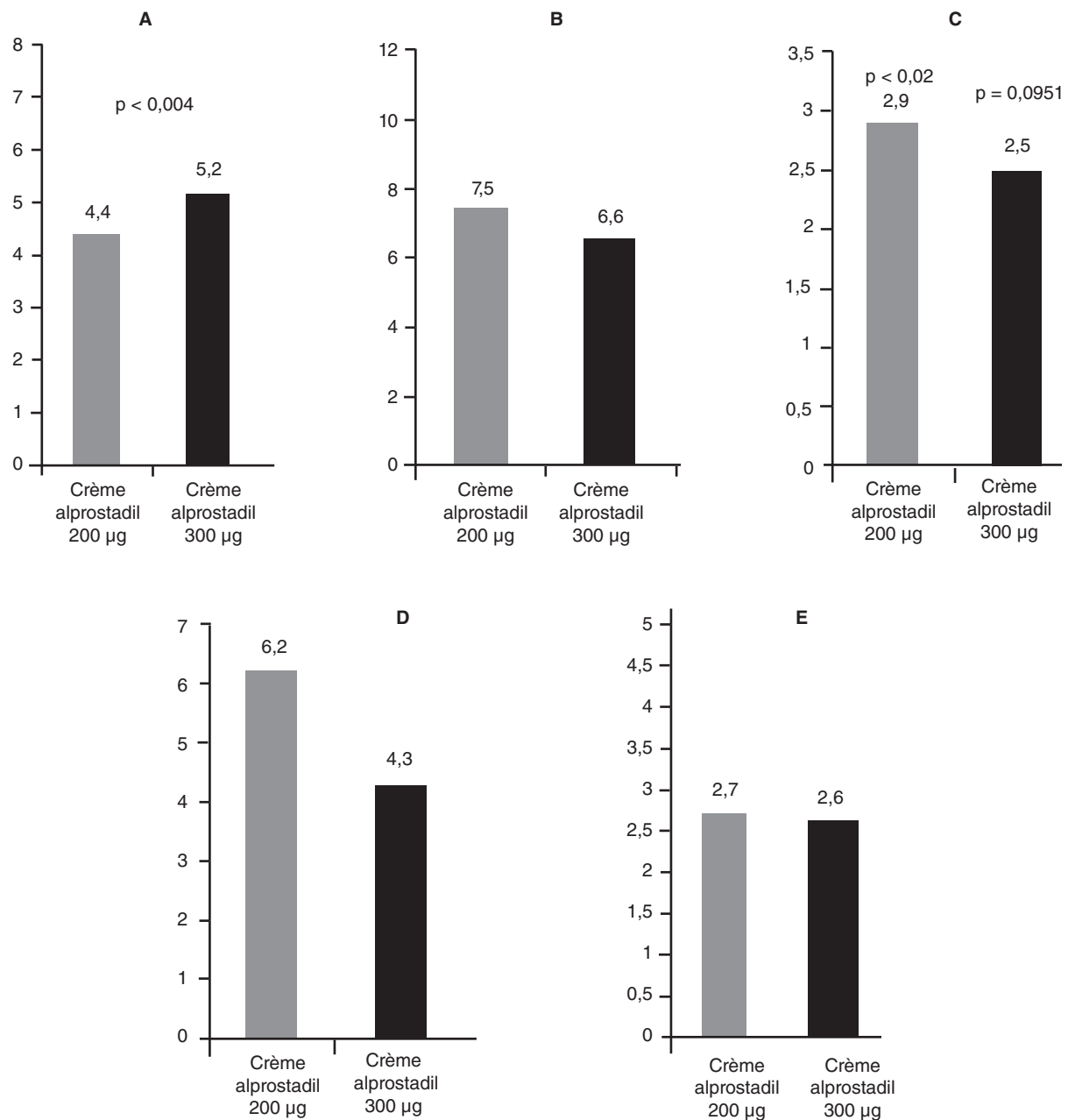


Figure 2. Efficacité du traitement dans des groupes particuliers (selon l'étiologie de la DE), sur la variation de l'IIEF par rapport au placebo. A : Cancer de la prostate (n = 153) ; B : Cancer de la vessie ou colorectal ; C : Traumatisme du bassin ; D : Neuropathie diabétique avérée ; E : Patients non répondeurs au sildénafil.

Liens d'intérêts

J.-N. Cornu : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (GSK) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (AMS, Coloplast, Pfizer, Bouchara Recordati, Astellas, MundiPharma, Biocompatibles UK, Takeda) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur - frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise (EDAP-TMS, AMS, Bard, GSK) ; Bourses (AP-HP, Ministère de la santé, Oak ridge Universities, AFU).

Références

- [1] Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology* 2006;68:386-91.
- [2] Padma-Nathan H, Steidle C, Salem S, Tayse N, Yeager J, Harning R. The efficacy and safety of a topical alprostadil cream, Alprox-TD, for the treatment of erectile dysfunction: two phase 2 studies in mild-to-moderate and severe ED. *Int J Impot Res* 2003;15:10-7.
- [3] Rooney M, Pfister W, Mahoney M, Nelson M, Yeager J, Steidle C. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:520-34.