

LE MÉDICAMENT DU MOIS

La dapoxétine (Priligy®) : médicament à la demande pour le traitement de l'éjaculation prématurée

R. ANDRIANNE (1)

RÉSUMÉ : L'éjaculation précoce (EP) est le dysfonctionnement sexuel masculin le plus fréquent; elle affecte environ 20-24 % des hommes. La prise en charge de l'EP est un défi pour les médecins et psycho-sexologues car aucun médicament n'est approuvé par les agences du médicament européenne (EMA) ou américaine (FDA). Au cours de la dernière décennie, des preuves cliniques indiquent un effet bénéfique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), du tramadol, de l'anesthésie du pénis et, dans certains cas, des inhibiteurs de la phosphodiesterase (type 5) pour le traitement des hommes souffrant d'EP. Une prise en charge psycho-sexologique aide à la guérison. En dépit de leur efficacité, les effets indésirables sont la préoccupation majeure pour l'utilisation chronique des ISRS chez les patients avec EP et ils peuvent inciter l'arrêt de la thérapie. La dapoxétine, commercialisée sous le nom de Priligy®, est le premier médicament spécialement développé pour le traitement de l'EP, avec prise à la demande avant les rapports sexuels. La dapoxétine agit en inhibant le transporteur de la sérotonine, ce qui augmente l'action de la sérotonine au sein de la fente synaptique et, par conséquent, induit le retard de l'éjaculation. La dapoxétine est vite absorbée et éliminée rapidement de l'organisme. Grâce à son action rapide, le Priligy® convient pour le traitement de l'EP à la demande.

MOTS-CLÉS : *Dapoxétine - Ejaculation prématurée - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine*

INTRODUCTION

L'éjaculation précoce (EP) est sous-diagnostiquée, peu traitée et stigmatisée (1). La prévalence de l'EP est estimée à 20-24% dans l'étude PEPA réalisée aux Etats-Unis, en Allemagne et en Italie (2). Il s'agit du trouble sexuel le plus fréquent chez l'homme. Il est mieux compris comme une réponse anormale, biologique et comportementale, sous contrôle psycho-physiologique, du délai éjaculatoire après intromission. L'EP grave («lifelong premature ejaculation»), primitive et généralisée, est rare (3% selon Waldinger) (3) et semble être associée à des facteurs neurobiologiques et/ou génétiques. Par contre, l'EP secondaire ou acquise est plus fréquente et semble être corrélée à d'autres conditions médicales (prostate, hyperthyroïdie ...) et, surtout, à des

DAPOXETINE (PRILIGY®) : ON DEMAND TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

SUMMARY : Premature ejaculation (PE) is a common sexual dysfunction, affecting approximately 20-24% of men. Managing PE has been a challenge for physicians and psycho-sexologists as well because no drug for PE has been approved by European (EMA) or US (FDA) drug agencies. Over the past decade, clinical evidence has emerged indicating a beneficial effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tramadol, penile anesthesia and, in some cases, inhibitors of phosphodiesterase type 5 for the treatment of men with PE. A psycho-sexological care helps support. In spite of their efficacy, adverse effects represent the major concern for the chronic use of SSRIs in patients with PE and they may prompt discontinuation from therapy. Dapoxetine, marketed as Priligy®, is the first compound developed specially for the treatment of PE, on demand before intercourse. Dapoxetine works by inhibiting the serotonin transporter, increasing serotonin's action at the postsynaptic cleft, and as a consequence promoting ejaculatory delay. Dapoxetine is quickly absorbed and eliminated rapidly from the body. Its fast acting property makes it suitable for the on demand treatment of PE.

KEYWORDS : *Dapoxetine - Premature ejaculation - Selective serotonin reuptake inhibitor*

causes psycho-sexo-sociales. Selon la classification clinique de Waldinger (3), deux autres types existent : l'EP naturellement variable et la pseudo-éjaculation prématurée fonctionnelle qui sont fréquentes. L'EP existe donc comme maladie-symptôme, comme maladie et comme plainte; le clinicien devra bien en déterminer le type car l'approche thérapeutique sera différente.

La définition médicale actuellement admise de l'EP (symptôme/maladie) implique une éjaculation survenant toujours ou presque toujours en une minute maximum après la pénétration vaginale, associée à un faible sentiment de contrôle et une incapacité de la retarder dans toutes ou presque toutes les relations sexuelles. Ce trouble doit conduire à des conséquences négatives personnelles et de la partenaire (détresse, frustration, réduction de la satisfaction sexuelle, évitement de l'intimité sexuelle, etc).

Le réflexe éjaculatoire humain est contrôlé par un centre médullaire (noyau d'Onuf) (4), transmis au niveau génital par le système ner-

(1) Professeur de Médecine Sexuelle, Service d'Urologie, CHU de Liège.

veux sympathique et moteur. Ce centre médullaire est modulé par des stimuli cérébraux, du tronc cérébral et périphériques émanant du gland et de la verge. Une action médicale sur le réflexe éjaculatoire est possible par effet central : usage de certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine), de certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), de certains dérivés opioïdes, de la technique du «squeezing» (5). Elle est également possible par une diminution des afférences stimulantes d'origine génitale : usage de crèmes anesthésiantes au niveau de la verge, mise en route de mouvements intravaginaux plus lents, technique de «stop-start», adoption de position particulière de copulation (femme en position supérieure) (6).

Les neurones à sérotonine abondamment situés dans le pont et le mésencéphale (en groupe connu sous le nom noyaux du raphé, noyaux préoptique médian et paraventriculaire) envoient leurs projections diffusément vers le cortex, l'hippocampe, les amygdales, l'hypothalamus, le thalamus et la moelle épinière. On trouve, dans ces zones, de multiples récepteurs sérotoninergiques. La sérotonine (5-HT) est considérée (entre autres) comme le neurotransmetteur du processus éjaculatoire. Ainsi, augmenter le taux de sérotonine dans la fente synaptique permet de retarder l'éjaculation. L'EP humaine serait, par ailleurs, causée par une hyposensibilité des récepteurs 5-HT_{2c} ou/et une hypersensibilité des récepteurs 5-HT_{1a}, ce qui induirait un seuil d'éjaculation plus bas pour une stimulation minimale. Cette dérégulation, d'origine génétique possible, serait présente dans un petit pourcentage de la population atteinte d'EP primaire (ou «lifelong premature ejaculation»).

L'administration chronique d'un ISRS provoquerait une augmentation prolongée du taux de sérotonine dans la synapse, ce qui aboutirait à la désensibilisation du récepteur facilitateur de l'éjaculation (5-HT_{1a}) et à une activation des récepteurs post-synaptiques permettant une augmentation du temps de latence de l'éjaculation («IntraVaginal Ejaculation Latence Time» : IVELT). Les ISRS ont clairement démontré, dans des études bien conduites, une augmentation de l'IVELT de 2 à 11,6 fois dès une semaine de traitement quotidien, à des doses moindres que celles utilisées en cas de dépression (7). L'effet thérapeutique sur l'IVELT est maximum dès la troisième semaine. Le traitement «à la demande» par les ISRS conduit à moins d'effets indésirables, mais l'efficacité

est moindre (8). Tous ces ISRS et autres traitements médicaux sont prescrits hors «agrément» pour le traitement de l'EP, à l'exception de la dapoxétine récemment autorisée dans cette indication et commercialisée. A l'arrêt du traitement médicamenteux par ISRS, le plus souvent, l'EP réapparaît. C'est pourquoi l'approche combinée (pharmacologique et psychosexologique) est probablement essentielle dans l'optique d'une amélioration de l'IVELT à long terme.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE₅) (sildénafil, vardénafil, tadalafil) sont aussi utilisés efficacement en cas d'EP, surtout en cas de dysfonction érectile associée.

La dapoxétine (Priligy®) a été développée par Eli Lilly et investiguée dans l'indication de l'EP par Johnson & Johnson. Elle est commercialisée en Belgique par la société Menarini depuis octobre 2013.

MÉCANISME D'ACTION DE LA DAPOXÉTINE

La dapoxétine est un puissant ISRS, avec une CI₅₀ (concentration inhibitrice 50%, correspondant à la concentration d'antagoniste nécessaire pour diminuer de 50 % l'effet d'une concentration donnée d'agoniste) de 1,12 nM, tandis que ses principaux métabolites chez l'Homme, la desméthyldapoxétine (CI₅₀ <1,0 nM) et la didesméthylapoxétine (CI₅₀ = 2,0 nM), sont équivalentes ou moins puissantes.

Le mécanisme d'action de la dapoxétine dans l'EP est lié à l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et à la potentialisation subséquente de l'action du neurotransmetteur au niveau des récepteurs pré et post-synaptiques dans le tronc cérébral. Chez le rat, la dapoxétine inhibe le réflexe d'expulsion éjaculatoire en agissant au niveau supraspinal du tronc, dans le noyau paragigantocellulaire latéral du cerveau. Les fibres orthosympathiques post-ganglionnaires innervent les vésicules séminales, le canal déférent, la prostate, les muscles bulbo-urétraux et le col vésical. Le traitement par dapoxétine retarde la contraction de ces organes responsables de l'éjaculation (5).

INDICATION DE LA DAPOXÉTINE

La dapoxétine (Priligy®) est indiquée dans le traitement de l'EP chez les hommes adultes âgés de 18 à 64 ans qui répondent idéalement aux critères suivants : un IVELT inférieur à deux minutes et une éjaculation qui, de façon permanente ou récurrente (antécédents d'EP

dans la majorité des tentatives de rapports sexuels au cours des derniers 6 mois), survient avec une stimulation sexuelle minime, avant, pendant ou peu de temps après la pénétration et avant que le patient ne le souhaite (mauvais contrôle de l'éjaculation), associée à une souffrance personnelle importante et/ou à des difficultés interpersonnelles dans le couple.

La dapoxétine doit être administrée uniquement comme traitement à la demande avant une activité sexuelle prévue. La dapoxétine devrait être surtout active en cas d'EP primitive par son effet neurobiologique. Néanmoins, en clinique, l'efficacité du traitement psychosexologique combiné semble nettement améliorée par la dapoxétine pour des indications d'EP secondaires de causes psycho-sociales.

PHARMACOCINÉTIQUE

La dapoxétine est un ISRS à action rapide et courte. Bien qu'il s'agisse d'une molécule de la classe des ISRS, la dapoxétine se démarque franchement des antidépresseurs ISRS utilisés de longue date dans le traitement de l'EP, non seulement par son absence d'activité antidépressive, mais aussi par sa pharmacocinétique: absorption rapide, pic de la concentration plasmatique (C_{max}) à environ 1 heure, élimination rapide (95% dans les 24 heures). Ces caractéristiques pharmacocinétiques rendent la dapoxétine particulièrement adaptée à la prise à la demande. Elles permettent aussi d'éviter certains inconvénients observés avec les antidépresseurs ISRS à demi-vie longue, comme le syndrome de sevrage.

La dapoxétine est rapidement absorbée avec une C_{max} atteinte 1 à 2 heures environ après la prise du comprimé. La biodisponibilité absolue est de 42 % (intervalle de 15 à 76 %) et des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose sont observées entre les dosages à 30 et 60 mg. La consommation d'un repas riche en graisses a légèrement réduit la C_{max} de la dapoxétine (de 10 %) ainsi que le temps (T_{max}) nécessaire pour atteindre la C_{max} . Ces variations ne sont néanmoins pas cliniquement significatives. La dapoxétine peut donc être prise avec ou sans nourriture. Plus de 99 % de la dapoxétine et de son métabolite actif se lient *in vitro* aux protéines sériques. La dapoxétine est éliminée par de multiples systèmes enzymatiques dans le foie et les reins, principalement par le CYP2D6, le CYP3A4 et la flavine mono-oxygénase. Les métabolites de la dapoxétine sont principalement éliminés dans l'urine sous forme

de conjugués. La substance active inchangée n'a pas été détectée dans l'urine. Après administration orale, la dapoxétine a une demi-vie initiale (disposition) d'environ 1,5 heures, avec des niveaux plasmatiques de moins de 5% des concentrations maximales 24 heures en post-dose, et une demi-vie terminale (élimination) d'environ 19 heures (9).

ETUDES D'EFFICACITÉ

L'efficacité de la dapoxétine dans le traitement de l'EP a été établie dans cinq essais cliniques en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, dans lesquels un total de 6.081 sujets a été randomisé, avec un IVELT \leq 2 minutes évalué à l'aide d'un chronomètre dans quatre études (10-11). Les résultats de toutes les études de 12 ou 24 semaines, randomisées et contrôlées *versus* placebo en double aveugle, sont concordantes. L'efficacité clinique de la dapoxétine a été démontrée (12-15) par :

- une augmentation du IVELT de 3 à 4 fois (mesuré par chronomètre par la partenaire) *versus* la ligne de base (fig. 1);
- une amélioration des items du questionnaire PEP («Premature Ejaculation Profile» : meilleur contrôle de l'éjaculation – amélioration de la satisfaction – diminution de la souffrance personnelle et des difficultés interpersonnelles) et du CGIC («Clinical Global Impression Change», c'est-à-dire l'impression du patient quant à la réalité d'un bénéfice pour lui) de façon significative *versus* placebo;
- une bonne tolérance.

La pertinence clinique des effets du traitement par dapoxétine est représentée par groupe de traitement, selon l'échelle d'impression clinique globale de changement (CGIC), selon laquelle les sujets ont comparé leur PEP depuis le début de l'étude, les options de réponse allant de «bien mieux» à «bien pire». À la fin de l'étude (semaine 24) (13), 28,4 % (groupe recevant la dose de 30 mg de dapoxétine) et 35,5 % (groupe recevant la dose de 60 mg) des sujets ont signalé aller «mieux» ou «beaucoup mieux», comparés à 14 % dans le groupe placebo, tandis que 53,4 % et 65,6 % des sujets traités avec les doses de dapoxétine à 30 mg et 60 mg, respectivement, ont déclaré aller au moins «un peu mieux», comparés à 28,8 % dans le groupe placebo. Une autre étude (12) a évalué l'amélioration positive de l'IVELT en fonction de ce paramètre de départ : plus l'IVELT de départ est bas, plus cette amélioration est significative (fig. 1).

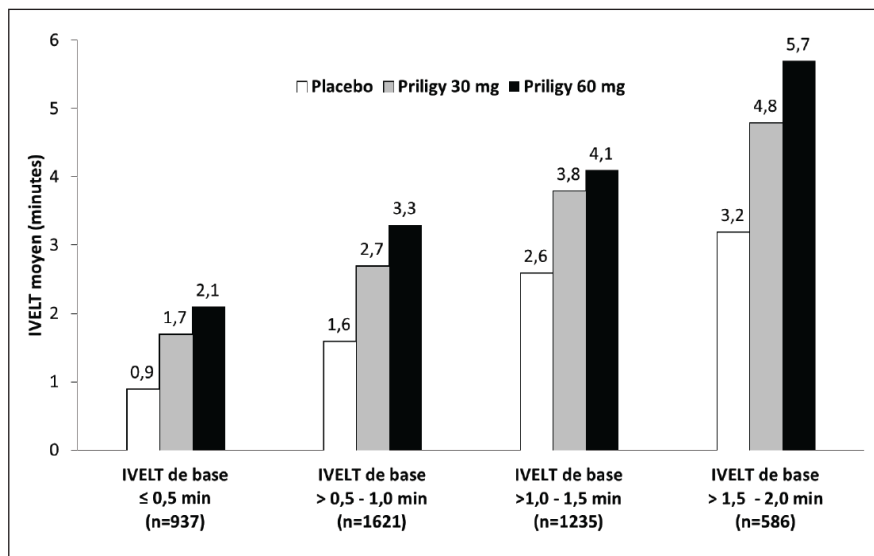


Figure 1. Données regroupées des résultats de l'amélioration des valeurs moyennes de l'«IntraVaginal Ejaculation Latence Time» (IVELT) selon l'IVELT de base avant traitement (entre 30 sec. et 120 sec.). Les histogrammes comparent les résultats obtenus avec 30 et 60 mg de dapoxétine (Priligy®) versus placebo au cours d'études de 12 à 24 semaines. (Adapté de la réf. 12).

SÉCURITÉ D'UTILISATION

La tolérance de la dapoxétine est généralement bonne et les effets indésirables observés étaient légers à modérés (11, 16). Elle a été évaluée chez 4.224 sujets souffrant d'EP ayant participé à cinq études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo (10). Les effets indésirables suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans les études cliniques de phase 3 et ont été liés à la dose : nausées (11,0 % et 22,2 % pour le groupe dapoxétine à 30 mg et 60 mg administrées à la demande, respectivement), sensations vertigineuses (5,8 % et 10,9 %), céphalées (5,6 % et 8,8 %), diarrhées (3,5 % et 6,9 %), insomnies (2,1 % et 3,9 %) et fatigue (2,0 % et 4,1 %).

Syncope et hypotension orthostatique ont été rapportées dans les essais cliniques de phase 3 à une fréquence faible, comprise entre 0,06 % (30 mg) et 0,23 % (60 mg) versus placebo (16). La prévention des hypotensions et des pertes de connaissance (syncope vaso-vagale) pourrait être facilitée par la réalisation d'un test d'hypotension orthostatique avant l'initiation du traitement par le médecin et en recommandant au patient une bonne hydratation au moment de l'administration avec lever lent après la prise.

Des effets indésirables ont été rapportés par 2 à 22% des patients (fig. 2). L'interruption du traitement en raison de ces manifestations indésirables est de 1% pour le placebo, de 3,5% et 8,6% à des doses de 30 ou 60 mg de dapoxé-

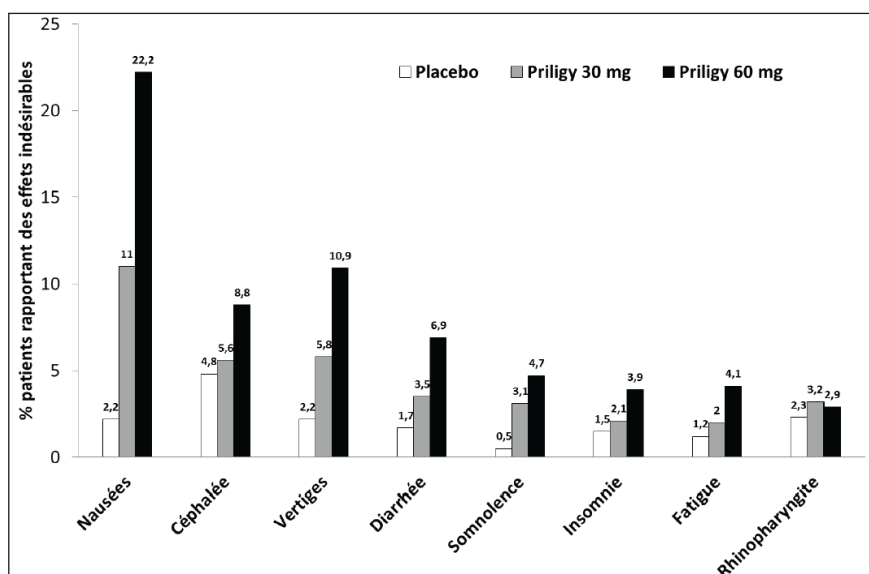


Figure 2. Effets indésirables les plus fréquents rapportés (≥2% des patients) dans les études cliniques ayant évalué la dapoxétine.

tine. L'arrêt du traitement pour cause de nausée est de 0,1% pour le placebo *versus* 1% et 3% avec 30 et 60 mg de dapoxétine, respectivement (13, 14).

POSOLOGIE

Chez l'homme âgé de 18 à 64 ans, la dose initiale orale recommandée est de 30 mg, prise suivant les besoins, environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. La dapoxétine ne doit pas être prise plus souvent qu'une fois toutes les 24 heures. Si la réponse individuelle à 30 mg est insuffisante et si le patient n'a pas connu d'effets indésirables modérés ou graves ou de symptômes précurseurs évocateurs d'une syncope, la dose pourra être augmentée à une dose maximale de 60 mg, prise à la demande environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle.

Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque individuel de la dapoxétine doit être effectuée par le médecin après les quatre premières semaines de traitement (ou au moins après 6 doses) pour déterminer si la poursuite du traitement par la dapoxétine est appropriée. Le médicament n'est pas remboursé en Belgique.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser, idéalement, la dapoxétine en association avec des drogues récréatives, en association avec de l'alcool ou des inhibiteurs de la PDE5. La dapoxétine doit être prescrite avec précaution chez les patients prenant des médicaments avec propriétés vasodilatatrices (tels que les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les dérivés nitrés) en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance et du risque d'hypotension orthostatique. La prudence est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (la dose doit alors être limitée à 30 mg) et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et certaines affections cardiaques significatives [telles que insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV), anomalies de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonctionnement sinusal, cardiopathie ischémique significative, valvulopathie

significative et antécédent de syncope] sont des contre-indications à la prise de dapoxétine.

Certaines affections psychiatriques sont également une contre-indication : antécédent de manie ou de dépression sévère, traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, par des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres produits ayant des effets sérotoninergiques (exemple, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, lithium, millepertuis).

Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétocazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, la néfazodone, le nelfinavir, l'atazanavir) peuvent majorer les effets de la dapoxétine et représentent une contre-indication à son utilisation. Il en est de même de l'insuffisance hépatique modérée et sévère.

CONCLUSION

La dapoxétine, disponible sur prescription médicale, est le premier et le seul médicament actuellement indiqué dans l'EP (17). Elle est disponible dans la plupart des pays européens (Belgique, Pays-Bas, Allemagne, Autriche, France, Espagne) sous le nom de Priligy®, mais n'est pas remboursée.

Un consensus concernant la prise en charge de l'EP n'est pas aussi évident que celui élaboré pour la dysfonction érectile. Il doit impérativement tenir compte des éléments psycho-sexologiques, comportementaux et relationnels. La dapoxétine pourrait représenter une alternative thérapeutique chez certains patients à EP primaire et, en particulier, chez les patients qui ne sont que peu aidés par la psycho-sexologie dans le cadre d'un IVELT très court ou d'une éjaculation *ante-portas*. Mais sa meilleure utilisation se situe très probablement dans le cadre de traitements associant dapoxétine et accompagnement sexothérapeutique, et au minimum coaching sexuel ou bibliothérapie (18).

Priligy® est un traitement efficace, à prendre à la demande, qui améliore globalement le contrôle de l'éjaculation et, donc, la satisfaction sexuelle au sein du couple. Il est généralement bien toléré et n'a pas conduit à des effets délétères sur l'humeur, à des symptômes d'anxiété ou de sevrage ni à des troubles de l'érection ou de la libido.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sotomayor M.— The burden of premature ejaculation : the patient's perspectives. *J Sex Med*, 2005, **2**, 110-114.
2. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al.— The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol*, 2007, **51**, 816-823.
3. Waldinger MD.— Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Adv Psychosom Med*, 2008, **29**, 50-69.
4. Holstege G.— Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol*, 2005, **23**, 109-114.
5. Giuliano F, Clément P.— Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev*, 2012, **64**, 621-644.
6. Andrianne R.— Prise en charge médicale de l'éjaculation précoce. *Louvain Med*, 2013, **132**, 534-539.
7. Waldinger M, Hengeveld M, Zwinderman A, Olivier B.— Effect of SSRI antidepressants on ejaculation : a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, **18**, 274-281.
8. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH.— The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment : an observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sexual Med*, 2007, **4**, 1028-1037.
9. Feige AM, Pinsky MR, Hellstrom WJ.— Dapoxetine for premature ejaculation. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **89**, 125-128.
10. Hoy SM, Scott LJ.— Dapoxetine : in premature ejaculation. *Drugs*, 2010, **70**, 1433-1443.
11. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al.— Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation : integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med*, 2011, **8**, 524-539.
12. Brock G, Buvat J, Giuliano F, et al.— Improvement in sexual satisfaction of female partners of men with premature ejaculation (PE) treated with dapoxetine (abstract). *J Urol*, 2008, **179**, 338.
13. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, et al.— Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol*, 2009, **55**, 957-968.
14. McMahon C, Kim SW, Park NC, et al.— Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sexual Med*, 2011, **7**, 256-268.
15. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al.— Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*, 2006, **368**, 929-937.
16. Hutchinson K, Cruickshank K, Wylie K.— A benefit-risk assessment of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *Drug Saf*, 2012, **35**, 359-372.
17. Guidelines European Association of Urology 2012.— www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines
18. Kempeneers P, Andrianne R, Bauwens S, et al.— Clinical outcomes of a new self-help booklet for premature ejaculation. *J Sexual Med*, 2012, **9**, 2419-2428.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Andrianne, Service d'Urologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : robert.andrianne@chu.ulg.ac.be