

LECTURE CRITIQUE D' UN ESSAI THERAPEUTIQUE

Le traitement par L-thyroxine (LT4) à posologie adaptée à la TSH réduit le cholestérol total et LDL et les symptômes cliniques dans l' hypothyroïdie infraclinique : essai contrôlé en double aveugle contre placebo

(C. MEIER et coll, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 4860-4866).

Le traitement substitutif par LT4 de l' hypothyroïdie infraclinique (TSH élevée avec hormones libres normales) est controversé. Pour certains, ce traitement permet de corriger des anomalies du bilan lipidique (qui constituent des facteurs de risque cardio-vasculaire) ou un état dépressif ou d' autres symptômes cliniques associés, pour d' autres le bénéfice à court terme de la LT4 n' a pas été confirmé dans les 3 essais contrôlés en double aveugle contre placebo, qui portaient cependant sur de petits effectifs et par ailleurs, un traitement excessif par hormones thyroïdiennes peut conduire à des effets délétères, notamment sur l' os.

Les critères d' inclusion dans l' étude sont un sexe féminin, un âge compris entre 18 et 75 ans, une TSH plasmatique > 5 mUI/l lors de 2 dosages consécutifs, une réponse excessive de la TSH lors du test à la TRH, un bon état général, et par ailleurs l' absence de maladie coronarienne, d' atteinte hypothalamo-hypophysaire, de prise d' hormones thyroïdiennes dans les 3 mois précédant l' inclusion.

66 femmes ayant une hypothyroïdie infraclinique prouvée par les dosages plasmatiques de TSH, FT4, FT3 ont été réparties par tirage au sort en 2 groupes, l' un recevant de la LT4, l' autre du placebo pendant 48 semaines, précédées d' une période de 2 semaines sans traitement. La posologie de LT4 était adaptée à la TSH plasmatique mesurée toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, afin de maintenir la TSH entre 0,1 et 4 mUI/l (valeurs normales).

Le cholestérol total et LDL étaient mesurés avant et après traitement, de même que 2 scores cliniques d' hypothyroïdie (scores évaluant l' intensité des symptômes et signes cliniques d' hypothyroïdie).

Les 2 groupes de patientes étaient comparables pour l' âge (âge moyen \pm SD : 57,1 \pm 1,8 ans dans chaque groupe), l' index de masse corporelle (25,6 \pm 0,7 kg/m² dans le groupe LT4 vs 26,4 \pm 0,7 kg/m² dans le groupe placebo), le statut ménopausique (25 femmes ménopausées dans le groupe LT4, 24 dans le groupe placebo, dont 9 dans chaque groupe sous oestrogénothérapie substitutive), et l' ensemble des paramètres biologiques (bilan thyroïdien et bilan lipidique) à l' exception de la TSH, un peu plus élevée dans le groupe LT4 (14,4 \pm 1,7 mUI/l vs 11,3 \pm 1 dans le groupe placebo). Il y avait 5 fumeuses (15,1 %) dans le groupe LT4 contre 2 dans le groupe placebo (6,1 %). Les 2 scores cliniques d' hypothyroïdie étaient comparables dans les 2 groupes.

63 des 66 patientes ont achevé l' étude conformément au protocole. Dans le groupe LT4 (n = 31), recevant une posologie moyenne de LT4 de 85,5 \pm 4,3 μ g/jour, le cholestérol total et LDL étaient significativement réduits après traitement (de 3,8 % et 8,2 % respectivement ; p = 0,015 et 0,004). Le cholestérol HDL, les triglycérides, l' apolipoprotéine A1 et la Lp(a) étaient inchangés. Les 2 scores cliniques d' hypothyroïdie s' étaient significativement améliorés (p = 0,02). Dans le groupe placebo, aucun paramètre n' a subi de modification statistiquement significative sous traitement. La comparaison des 2 groupes après 48 semaines de traitement ne montre pas de différences statistiquement significatives sur la valeur des principaux paramètres lipidiques en fin de traitement.

Les auteurs concluent qu' il s' agit de la première étude contrôlée contre placebo de méthodologie rigoureuse ayant montré un effet bénéfique de la LT4 (à posologie adaptée pour normaliser la TSH) sur le cholestérol total et LDL (facteurs de risque cardio-vasculaire dont il est démontré par ailleurs que la correction réduit la morbi-mortalité cardio-vasculaire), ainsi que sur les symptômes cliniques d' hypothyroïdie, ce qui incite fortement à traiter par LT4 tous les patients présentant une hypothyroïdie infraclinique.

QUESTIONS

- 1) Est-il logique de mener l' étude exclusivement chez des femmes ?
- 2) La présente étude vous paraît-elle éthique ? Justifiez votre réponse.
- 3) La présente étude constitue-t-elle le premier essai thérapeutique contrôlé comparant en double aveugle LT4 et placebo dans le traitement de l' hypothyroïdie infraclinique ?
- 4) Comment a-t-il été possible dans cette étude d' adapter la posologie de LT4 à la concentration plasmatique de TSH sans lever l' aveugle ?
- 5) L' étude comporte-t-elle une période de run-in ?
- 6) Quelle critique majeure faites-vous à l' analyse de cette étude ?
- 7) Quelles auraient-été les conclusions de l' étude si on l' avait analysée correctement ?
- 8) Les fumeurs ayant une hypothyroïdie infraclinique ont des perturbations biologiques (notamment du bilan lipidique) et des symptômes cliniques plus marqués que les non fumeurs. Cela peut-il fausser notablement les conclusions de la présente étude ? Justifiez votre réponse.
- 9) Dans une étude future sur le même sujet, comment pourrait-on prendre en compte le tabagisme dans la répartition des 2 traitements aux patientes ? Expliquer le principe de la méthode et donner sa principale limitation.
- 10) Que pensez-vous de la formulation des conclusions (dernier paragraphe) de la présente étude ?

The LANCET, 22 Août 1987

**ESSAI CLINIQUE EN DOUBLE AVEUGLE DE LA YOHIMBINE
DANS LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE PSYCHOGENE**

Départements de Psychologie, de Psychiatrie, d'Urologie et de Pharmacologie.

Kingston General Hospital and Queen's University

Kingston, Ontario, Canada.

Résumé :

Grâce à l'amélioration des techniques de détection des causes organiques d'impuissance, environ la moitié des cas d'impuissance se présentant à une clinique spécialisée dans les troubles de l'érection est d'origine organique et l'autre moitié d'origine psychogène si l'on utilise cette classification approximative. La thérapie sexuelle et conjugale exige beaucoup de temps et marche au mieux lorsque les deux partenaires participent aux sessions de la thérapie. Elle n'est donc peut-être pas appropriée pour les patients n'ayant pas une relation stable. Elle exige un important niveau d'engagement de la part des deux partenaires. En outre, il est difficile d'estimer de façon fiable le taux de succès par la thérapie sexuelle et conjugale parce que les méthodes utilisées ont varié d'une étude à l'autre et parce que la durée de la thérapie n'a pas été fixée mais est habituellement prolongée jusqu'à la satisfaction des partenaires quant à leur niveau de performance sexuelle. De plus, les critiques ont remarqué que les améliorations de performance sexuelle à la suite de la thérapie sexuelle et conjugale n'ont généralement pas été maintenues.

Nous avons utilisé la Yohimbine, bloqueur des α -adrénocepteurs, pour traiter les sujets impuissants. Dans une étude pilote de la Yohimbine donnée per os à des malades ayant une cause organique d'impuissance, 43 % des malades ont signalé une amélioration de la fonction érectile. Des résultats semblables ont été obtenus dans une autre étude, en double aveugle. Nous rapportons ici les résultats d'un essai contrôlé de la Yohimbine contre placebo en double aveugle avec cross-over partiel, chez des malades ayant une impuissance psychogène.

Patients et méthodes

Patients

Les patients ont été recrutés dans notre clinique de prise en charge des troubles sexuels qui recrute à partir de plusieurs sources, principalement (85 %) à partir des médecins généralistes de la région. L'impuissance a été définie comme l'incapacité d'obtenir une érection suffisante pour l'intromission, pendant une durée d'au moins trois mois.

Chaque patient a subi des examens complets urologiques, psychiatriques, hormonaux et vasculaires. Sur la base des résultats de ces examens, l'urologue et le psychiatre ont, chacun de leur côté, évalué la probabilité d'une cause organique ou psychogène à l'impuissance. La

tumescence pénienne nocturne (TPN) a été enregistrée pendant deux nuits dans notre laboratoire de sommeil. L'évaluation vasculaire a comporté un test de calibration du corps caverneux (TCCC), qui exprime la plus grande modification de circonférence enregistrée pendant la TPN comme un pourcentage des capacités potentielles érectiles maximales. Le diagnostic final a été établi lors d'une réunion de toute l'équipe médicale pendant laquelle les résultats des tests étaient discutés. Les critères diagnostiques d'impuissance psychogène étaient :

- une cotation psychiatrique égale à 3 ou 4
- une cotation urologique égale à 1 ou 2
- une érection maximale TPN supérieure à 70 % de l'érection complète déterminée par le TCCC.

Les autres critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- un âge compris entre 18 et 70 ans
- un lieu de résidence à moins de 50 km de la clinique
- la disponibilité de la partenaire féminine, désireuse et capable de participer à l'essai, c'est-à-dire d'être contactée après le traitement pour confirmer le jugement sur l'efficacité du médicament émis par le patient.

Traitement (cf plan expérimental de l'étude à scanner par Ph. CASASSUS)

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le médicament actif, soit le placebo, contenus dans des capsules d'apparence identique. Chaque capsule de médicament actif contenait 6 mg d'hydrochlorure de Yohimbine et 2 mg de riboflavine. Les capsules de placebo ne contenaient que la riboflavine. La riboflavine, détectable dans les urines, a servi de méthode d'évaluation de la compliance au traitement. On demandait au patient de prendre une capsule 3 fois par jour pendant 10 semaines. Ce bras de l'essai était réalisé en double aveugle. A la fin des 10 premières semaines de l'essai, les patients qui avaient reçu le placebo étaient mis sous Yohimbine (cross-over). Un plan expérimental croisé complet n'a pas été utilisé par ce que nous pensions que pour les patients qui avaient répondu à la Yohimbine, un passage sous placebo pourrait perturber les relations conjugales. Pendant chacune des périodes de 10 semaines, les patients ont consulté à la clinique lors des 4^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} semaines. Pendant les visites aux semaines 4 et 7, une recherche de riboflavine dans les urines était effectuée à la lampe à fente. Une fluorescence urinaire importante était supposée indiquer une bonne compliance au traitement. Les patients ont aussi signalé l'efficacité du

traitement. Lors de la visite de la 10^{ème} semaine, le patient et sa partenaire ont été interrogés par un membre de l'équipe soignante et l'aveugle a été levé.

Evaluation du traitement

Les patients et leurs partenaires ont coté de façon indépendante la réponse au traitement selon l'échelle suivante, déjà utilisée dans notre travail précédent :

- 2 = réponse complète : retour à une fonction sexuelle satisfaisante avec érections suffisantes pour la pénétration ;
- 1 = réponse partielle : une certaine amélioration dans la qualité, la fréquence ou la rigidité des érections, mais insuffisante pour restaurer une fonction sexuelle satisfaisante ;
- 0 = aucune amélioration : pas de modification de la fonction sexuelle par rapport au niveau avant traitement.

Résultats

Quarante-huit patients ont participé à l'étude et globalement 46 % ont rapporté une certaine réponse positive à la Yohimbine (amélioration de la fonction sexuelle). Les résultats figurent dans le tableau suivant :

	Phase 1*	Phase 1*	Phase 2	Global	Global
Réponse	Y	P	Y	Y	P
Complète	9	1	3	12	1
Partielle	9	2	1	10	2
Nulle	11	16	15	26	16
Effectif total	29	19	19	48	19

Y = Yohimbine, P = Placebo

*Au cours de la phase 1, $\chi^2 = 10.41$, 2 degrés de liberté, $p < 0,05$

A la fin de la phase 1, 62 % des patients recevant la Yohimbine ont signalé une certaine amélioration de la fonction sexuelle contre 16 % des patients recevant le placebo ($\chi^2 = 10.41$, 2 degrés de liberté, $p < 0,05$).

Les patients qui ont été passés du placebo à la Yohimbine n'ont pas montré de modification significative de la réponse au traitement après le cross-over. 21 % seulement des patients du groupe qui a subi le cross-over ont signalé une certaine amélioration de la fonction sexuelle pendant les 10 semaines de traitement par la Yohimbine par comparaison au niveau avant traitement (cf tableau).

Discussion

Les résultats de la phase 1 de notre étude indiquent que la Yohimbine est un traitement efficace de l'impuissance psychogène, avec 62 % des patients du groupe Yohimbine présentant une amélioration contre seulement 16 % des patients du groupe placebo ($\chi^2 = 10.41$, 2 degrés de liberté, $p < 0,05$). Ces résultats sont légèrement meilleurs que ceux obtenus par la thérapie sexuelle et conjugale lors d'un suivi national des membres de l'Association Américaine des Educateurs et Conseillers Sexuels et des Psychothérapeutes. Dans ce suivi, les résultats globaux sur plusieurs centres indiquaient que 52 % des patients suivant une thérapie sexuelle et conjugale pour troubles de l'érection étaient satisfaits des résultats. Un autre avantage du traitement par Yohimbine par rapport à la thérapie sexuelle et conjugale est qu'elle demande moins de temps.

Dans notre échantillon total de patients traités par Yohimbine, 46 % ont eu une réponse favorable. On s'explique mal pourquoi seulement 21 % des patients ayant reçu la Yohimbine après un traitement par placebo ont répondu au traitement. Cette réponse faible pourrait s'expliquer par un effet d'attente négative, c'est-à-dire que les patients qui n'ont pas répondu au placebo auraient pu escompter une réponse aussi inefficace au deuxième traitement (Yohimbine).

Le taux de réponse global à la Yohimbine (46 %) est frappant, en particulier au vu des critères d'inclusion stricts et de la méthodologie rigoureuse qui a été employée. Les essais thérapeutiques préalables, en particulier ceux évaluant la thérapie sexuelle et conjugale, n'ont pas fourni habituellement de critères d'inclusion des patients explicites; ils étaient encore plus rarement en double aveugle.

Nous avons aussi montré, dans une étude en double aveugle en cross-over partiel semblable à celle-ci, que 43 % des patients ayant une impuissance organique répondaient à la

Yohimbine. La similitude des taux de réponse des patients ayant une impuissance organique ou psychogène suggère que l'effet de la Yohimbine n'est pas liée à la classification habituelle des causes d'impuissance. Les patients les plus à même de bénéficier de la Yohimbine restent à identifier. On a suggéré que la Yohimbine exerce son effet bénéfique sur l'impuissance en augmentant le tonus sympathique.

Dans la présente étude, les patients ont noté un effet bénéfique de la Yohimbine 2 à 3 semaines après le début du traitement, comme dans l'étude sur l'impuissance organique. Bien que la Yohimbine soit un antagoniste des récepteurs α_2 sympathiques, cette réponse différée n'est pas compatible avec ce que l'on sait des propriétés pharmacologiques de la Yohimbine et de ses effets sur le système nerveux autonome. Nos études récentes portant sur la pharmacocinétique de la Yohimbine chez des patients impuissants montrent que ce médicament est rapidement absorbé après administration orale et rapidement métabolisé (demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 35 minutes). Par conséquent, avec le schéma posologique utilisé dans la présente étude (3 prises par jour), il n'y a pas d'accumulation de Yohimbine dans l'organisme lors des prises répétées. La réponse différée ne peut donc pas s'expliquer par la nécessité d'atteindre des concentrations de Yohimbine pharmacologiquement actives par accumulation du médicament lors d'administrations répétées.

Bien que des questions persistent sur les actions physiologiques de la Yohimbine et sur son mécanisme d'action dans l'impuissance, ce médicament constitue un traitement sûr de l'impuissance psychogène, pas moins efficace que les autres options thérapeutiques disponibles actuellement. Les patients ont très bien accepté le médicament et n'ont signalé aucun effet indésirable sérieux. Tant que d'autres substances pharmacologiques n'auront pas été évaluées lors d'essais contrôlés, la Yohimbine devrait être considérée parmi les principales options thérapeutiques de l'impuissance psychogène. Elle peut être particulièrement adaptée aux patients dont les relations sexuelles ne conviennent pas à la thérapie sexuelle et conjugale.

Cette étude a bénéficié de subsides fournis par le Medical Research Council du Canada. Un des auteurs bénéficie d'une bourse du Ministère de la Santé d'Ontario pour sa carrière scientifique.