

SYNOPSIS

**Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'injection
intra-caverneuse de cellules médullaires mononuclées
autologues pour le traitement de la dysfonction érectile
après prostatectomie radicale**

Investigateur
coordonnateur

Nom Prénom : **Prof YIOU René**
Fonction : PU-PH
Appartenance administrative :

Adresse : **Service d'Urologie (Pr Abbou)**
Hôpital Henri Mondor
Tel : 0149812555
Fax : 0149812552
Email : rene.yiou@hmn.aphp.fr

Responsable(s)
scientifique(s)

**1) Pr René YIOU (inclusion et réalisation de la thérapie
cellulaire)**

**2) Dr Hélène ROUARD (préparation des cellules médullaires
mononuclées)**

Adresse : Unité de thérapie cellulaire EFS Ile de France. Hôpital
Henri Mondor, Créteil.

PROMOTEUR

INSERM

Financement du projet

INSERM/DHOS recherche translationnelle

Evaluation par d'autres comités

Comité de Protection de la Personne Ile de France IX

Avis favorable obtenu le 18 janvier 2008

AFSSAPS

Avis favorable obtenu le 13 novembre 2009

Résumé

La **dysfonction érectile (DE)** est une séquelle constante après ablation chirurgicale de la prostate pour cancer (**prostatectomie radicale, PR**). Elle est due à une lésion des pédicules nerveux végétatifs et/ou vasculaires péniens qui longent les faces latérales de la prostate avant d'atteindre les formations érectiles péniennes (**corps caverneux, CC**). La physiopathologie de la DE après PR est complexe. Elle implique une diminution de la concentration intra-caverneuse du principal médiateur de l'érection, le monoxyde d'azote (NO), d'origine neuronale et vasculaire. Par ailleurs, des études chez l'animal ont montré que la section des nerfs végétatifs péniens entraîne une apoptose des cellules musculaires lisses, endothéliales et des cellules du tissu conjonctif de soutien des CC (Fall et al. Europ Urol 2008). La perte de cellules musculaires lisses et conjonctives peut entraîner une incapacité à retenir le sang dans les CC lors d'une érection artificiellement provoquée; ceci se manifeste par une fuite veineuse pénienne détectable en écho-doppler. Enfin, la section des pédicules artériels péniens et la disparition des érections physiologiques peuvent aboutir à des lésions d'ischémie chronique avec fibrose des CC qui accentuent encore les fuites veineuses. Cette cascade d'événement cellulaire explique la rétraction du pénis dont se plaignent la plupart des patients après PR.

Le traitement de référence de la DE après PR non conservatrice des bandelettes neurovasculaires reste l'injection intra-caverneuse de substances vasodilatatrices (prostaglandine E1) que les patients s'auto-administrent. Les traitements per os (Ex : Sildénafil) sont en général peu efficaces si les bandelettes vasculo-nerveuses ont été endommagées. En cas de fuite veineuse ou d'insuffisance artérielle avérée, les injections intra-caverneuses sont généralement inefficaces. L'utilisation de pompe à vide (vacuum) avec anneau pénien compressif bloquant le retour veineux peut être proposée mais le taux d'abandon reste élevé car ce dispositif génère rapidement une lassitude. L'implantation d'une prothèse pénienne est alors le dernier recours. Ces traitements lourds entraînent un bouleversement de la vie de couple qui peut aboutir à un abandon de la vie sexuelle. Bien que l'utilisation régulière de traitements érectogènes puisse favoriser la réapparition d'érections naturelles, le taux réel de retour à une activité sexuelle pré-opératoire reste inférieur à 10% en cas d'anomalie vasculaire (insuffisance artérielle et/ou fuite veineuse) après PR non conservatrice.

La moelle osseuse contient plusieurs types de cellules souches ayant un potentiel thérapeutique dans le cadre de la DE post PR: il s'agit des cellules souches mésenchymateuses, des cellules souches hématopoïétiques et des cellules progénitrices endothéliales. Chacune de ces populations cellulaires a montré une capacité naturelle à se différencier en cellules endothéliales, musculaires lisses et conjonctives qui font justement défaut dans les corps caverneux après PR. Par ailleurs, il a été démontré dans d'autres contextes cliniques que ces trois populations cellulaires ont un effet trophique sur le système nerveux et vasculaire. L'ensemble des cellules souches médullaires peut être isolé à partir d'une ponction de moelle osseuse et gradient de Ficoll sous la forme d'une suspension de cellules nommées cellules médullaires mononucléées (**CMM**). L'injection de CMM pourrait donc trouver une indication dans la DE post-PR en réparant les lésions cellulaires à l'origine du trouble.

Nous avons montré à l'aide d'un modèle de DE post-PR chez le rat que l'injection de CMM entraîne (Fall et al. Europ Urol 2008): 1) une réduction significative du nombre de cellules en apoptose dans le pénis (cellules musculaires lisses, endothéliales et du tissu conjonctif); 2) une augmentation précoce des trois isoformes de la NOS pénienne (endothéliale, neuronale et intermédiaire); 3) une récupération de la fonction érectile.

Par ailleurs, nous avons effectué une étude préclinique chez le cochon pour évaluer la tolérance d'injections itératives de fortes doses de CMM humaines (doses injectées deux fois supérieures à la dose maximale prévue dans l'essai clinique) et vérifier la persistance des CMM (préalablement marquées au CFSE) au site d'injection. Nous avons montré chez 4 cochons la persistance de CMM CFSE+ et CD45+ (spécifique de cellules humaines) dans le pénis et l'absence de diffusion des CMM dans les voies de drainage veineuses et lymphatiques du pénis ainsi que dans la prostate. Par ailleurs, nous n'avons noté aucune formation de thrombose ou de priapisme plusieurs semaines après l'injection.

L'objectif de cet **essai clinique de phase I-II** est de tester la faisabilité et la tolérance de l'injection de CMM dans les CC pour le traitement de la DE après PR avec étude de titration.

Nous avons prévu d'inclure des patients présentant une DE post-PR en rapport avec une anomalie vasculaire pénienne (insuffisance artérielle et/ou veineuse). Trente et un patients ayant été opérés d'une PR avec lésion des pédicules neuro-vasculaires péniens seront inclus. Les principaux critères d'inclusion sont : une tumeur initialement localisée à la prostate, une fuite veineuse et/ou une insuffisance artérielle (écho-doppler pénienn), une insuffisance érectile ne réagissant pas aux traitements usuels (score IIEF-EF<10) et une fonction érectile préopératoire normale. **Les CMM seront obtenues à partir d'une ponction de crête iliaque et injectées dans les CC au bloc opératoire le même jour** (absence de phase de culture cellulaire). Deux anesthésies seront réalisées pour le prélèvement et l'injection. Chaque patient ne recevra qu'une seule injection de CMM. Quatre concentrations cellulaires seront potentiellement testées.

Le critère d'évaluation principal est la tolérance, évaluée sur l'apparition d'effets indésirables, en séparant : 1) les événements indésirables graves qui seront un critère d'arrêt de la dose : a) une thrombose pénienne avec priapisme résistant au traitement; b) une embolie pulmonaire; 2) les événements indésirables non graves : a) un priapisme résolutif sous traitement médical, b) une réaction inflammatoire locale, c) des effets généraux (fièvre, douleur ..).

Les critères d'évaluation secondaires concernent l'efficacité du traitement évaluée par des auto-questionnaires validés (critères subjectifs), les mensurations du pénis (protection contre la rétraction du pénis post-PR) et les paramètres de l'examen échodoppler pénienn (critères objectifs). L'évaluation des critères secondaires et la logistique de l'essai seront assurées par le CIC de biothérapie du CHU Henri Mondor.

Cette stratégie thérapeutique pourrait constituer la première approche à visée curatrice de la DE post PR. En cas d'amélioration clinique, les indications pourraient s'élargir aux autres formes de DE organique comme celles du patient diabétique ou présentant une arthériopathie diffuse.

Objectifs de l'essai	<p>Objectif principal : faisabilité et tolérance de l'injection de cellules médullaires mononuclées dans les corps caverneux pour le traitement de la dysfonction érectile chez des patients opérés de prostatectomie radicale. Principaux effets secondaires recherchés : thrombose des corps caverneux, priapisme, réaction inflammatoire locale.</p> <p>Objectifs secondaires : 1) évaluation de la récupération de la fonction sexuelle avec des questionnaires validés (voir critères d'évaluation): score IIEF15, ULCA-PCI et ISL pour le partenaire ; 2) amélioration des critères écho-doppler de fuite veineuse et d'insuffisance artérielle pénienne.</p>
Type d'étude	Phase I-II, monocentrique
Preuve du concept sur modèles animaux	<p>La proposition d'essai clinique fait suite à une expérimentation animale avec un modèle de DE par section bilatérale des pédicules neuro-vasculaires péniens chez le rat (Fall et al. Europ Urol 2008). Les caractéristiques histologiques du pénis du rat sont proches de celui de l'homme. Des érections peuvent être obtenues artificiellement chez un rat anesthésié par stimulation électrique du plexus hypogastrique inférieur d'où partent les nerfs végétatifs des corps caverneux. L'intensité des érections peut être mesurée en implantant un capteur de pression dans les corps caverneux pendant la stimulation électrique.</p> <p>Nous avons montré que l'injection de cellules médullaires mononuclées (CMM) après section bilatérale des pédicules neuro-vasculaires péniens entraîne : 1) une réduction significative du nombre de cellules en apoptose dans le pénis (cellules musculaires lisses, endothéliales et du tissu conjonctif) ; 2) une augmentation précoce des trois formes de NOS péniennes (endothéliale, neuronale et intermédiaire) quantifiée par RT-PCR et Western Blot; 3) une récupération des érections obtenues par stimulation des plexus hypogastriques inférieurs.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Par ailleurs, nous avons effectué une étude préclinique chez le cochon. Les objectifs étaient d'évaluer la tolérance d'injections répétées de fortes doses de CMM humaines (doses injectées deux fois supérieures à la dose maximale prévue dans l'essai clinique) et de vérifier la persistance des CMM (préalablement marquées au CFSE) au site d'injection. Nous avons montré chez 4 cochons la persistance de CMM CFSE+ et CD45+ (spécifique de cellules humaines) dans le pénis et l'absence de diffusion de CMM dans les voies de drainage veineuses et lymphatiques du pénis ainsi que dans la prostate. Nous n'avons noté aucune formation de thrombose ou de priapisme plusieurs semaines après l'injection.</p> </div>
Méthodologie	<p>Essai clinique de phase I-II, sans placebo et non randomisé. Il s'agit à notre connaissance du premier essai de thérapie cellulaire pour la DE. Par conséquent, la quantité de cellules souches médullaires à injecter pour obtenir un effet clinique ne peut être déterminée à partir des données de la littérature. Nous avons envisagé de tester quatre doses de cellules. 4 paliers de doses successifs seront ainsi évalués ; chaque patient inclus ne recevra qu'une seule injection.</p>
Calendrier de l'essai	<p>Période d'inclusion : 6 mois <i>Durée totale de la recherche : 2 ans</i></p>
Les patients inclus seront suivis pendant 6 mois après	

	<p>l'injection de CMM pour évaluer l'efficacité du traitement dans le cadre de l'essai clinique.</p> <p>Ils seront par ailleurs suivis pendant 10 ans après la prostatectomie afin de rechercher une récurrence tumorale.</p>
Nombre de sujets total	<p>31</p> <p><i>Modes de recrutement</i> : patients opérés d'une prostatectomie radicale dans le service ou adressés par d'autres services d'urologie pour prise en charge d'une DE.</p>
Produit étudié	<p>La préparation des cellules médullaires mononuclées sera effectuée par le Dr Rouard (Unité de thérapie cellulaire EFS Ile de France) à partir d'une ponction médullaire dans la crête iliaque. Des études préliminaires pour d'autres essais cliniques en cours à Henri Mondor ont permis d'estimer le nombre de cellules souches contenues dans un prélèvement de moelle osseuse. Les cellules seront concentrées dans une suspension d'HBSS puis injectées dans les corps caverneux.</p> <p>L'intervention (ponction médullaire et injection des cellules médullaires mononuclées) sera effectuée au bloc opératoire dans les conditions d'aseptise habituelle de la chirurgie. La préparation des cellules médullaires sera effectuée dans des conditions grade clinique et en milieu fermé.</p>
<i>Forme pharmaceutique posologie</i>	
<i>Voie d'administration</i>	
<i>Durée du traitement</i>	
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hommes de 45 ans à 70 ans ayant une prostatectomie radicale avec lésion des pédicules neuro-vasculaires péniens datant d'au moins 6 mois et moins de 3 ans. 2. Cancer peu agressif et localisé à la prostate (analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire, bilan pré-opératoire): score anatomo-pathologique de Gleason ≤ 7, absence de franchissement de la capsule prostatique, absence d'envahissement ganglionnaire. PSA pré-opératoire < 10 ng/ml. Pas de localisation osseuse métastatique sur le bilan d'extension pré-opératoire (scintigraphie osseuse). PSA post-opératoire indétectable. 3. Fonction érectile pré-opératoire normale. 4. Insuffisance artérielle et/ou fuite veineuse constatée à l'écho doppler pénien (voir critères d'évaluation). 5. Echec des traitements usuels (IPDE-5, injections intracaverneuses, vacuum).
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Critères d'inclusion non remplis. • Incapacité à répondre aux questionnaires validés. • Autre cause possible de dysfonction érectile organique associée apparue depuis la prostatectomie radicale (diabète, maladie neurologique, artériopathie). • Malade sous anticoagulant ou présentant une hémopathie. • Infection urinaire non traitée.

Critères de jugement**Critère principal : survenue d'évènements indésirables**

- Apparition d'une thrombose des corps caverneux (échodoppler) avec ou sans un priapisme (érection complète douloureuse > 2 heures) et nécessitant une ponction évacuatrice.
- Réaction inflammatoire locale : rougeur, chaleur, douleur (échelle analogique de douleur).

Il est à noter qu'aucun évènement indésirable grave n'a été noté avec l'injection de cellules médullaires autologues dans les autres essais cliniques en cours à l'hôpital Henri Mondor (ischémie myocardique, ischémie de membre, défauts osseux).

Critères secondaires : effets de l'injection sur la qualité des érections :

1) questionnaire validé IIEF15 (*International Index of Erectile Function*) évalue sous forme de scores les 5 domaines de la sexualité masculine : fonction érectile, orgasmique, satisfaction sexuelle et globale **2) questionnaire ISL** (*Index of Sexual Life*) évaluant la sexualité du partenaire ; **3) questionnaire UCLA-PCI** évaluant la qualité de vie globale (SF36), la fonction sexuelle, digestive et urinaire après prostatectomie radicale.

4) Echo doppler pénien avec injection intracaverneuse de prostaglandine E1 :

Nous étudierons les critères échodoppler suivants après injection de prostaglandine E1 :

- du pic de vitesse systolique artérielle dans les artères caverneuses (PSV).
- de la vitesse artérielle en fin de diastole (EDV).
- de l'index de résistance vasculaire : $RI = PSV - EDV / PSV$.

Une PSV inférieure à 25 cm/sec, 5 minutes après l'injection de PGE1 sera considérée comme une insuffisance artérielle.

L'insuffisance veineuse (fuites veineuses) sera définie comme l'association de :

- $PSV > 25$ cm/sec.
 - $EDV > 5$ cm/sec s'accompagnant d'une rapide détumescence.
 - $RI < 0,75$.
-