

APPORT DE LA PROSTAGLANDINE E1 DANS L'EXPLORATION ET LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE : A PROPOS DE 980 CAS DONT 510 TRAITES PAR AUTO-INJECTIONS

Walter STACKL, Rudolf HASUN, Clemens HAMMER

Service d'Urologie Rudolfstiftung, Vienne, Juchgasse 25, A-1030, AUTRICHE

VALUE OF PROSTAGLANDIN E1 IN THE ASSESSMENT AND TREATMENT OF IMPOTENCE : EXPERIENCE IN 980 CASES INCLUDING 510 TREATED BY SELF-ADMINISTERED INJECTIONS. Since 1982, many substances have been injected intracavernosally to produce erections in impotent men. Because the first-generation drugs (phenoxybenzamine, papaverine) were associated with severe side-effects, including priapism and penile fibrosis, it was essential that a safe and effective substance be found for this application. In a series of 980 patient with erectile dysfunction who received prostaglandin E1 intracavernosal injections, 70 % developed an erection lasting more than 30 minutes with minimal side-effects. All the 510 men who entered a self-administration protocol were capable of engaging in intercourse and experienced no major side-effects. Prostaglandin E1 is effective, safe and preferable to all other drugs currently used for intracavernosal injection. **Key words :** Impotence, Prostaglandin E1, intracavernosal injection. **Andrologie, 1991, 1 : 128-129.**

Les injections intracaverneuses de drogues vasoactives faites tant chez les impuissants que dans des modèles animaux ont fait progresser la compréhension de la physiologie de l'érection et l'approche du diagnostic et du traitement de l'impuissance (5). Néanmoins, le processus complexe de l'érection humaine reste incomplètement expliqué. Différents composés ont été utilisés pour la pharmacothérapie intracaverneuse durant la dernière décennie. Seuls la papavérine, la phentolamine et la prostaglandine E1 (PGE1) ont atteint un niveau d'acceptation mondial (4). Ces composés sont utilisés pour le diagnostic de l'impuissance vasculaire, et comme traitement de première ligne pour l'impuissance organique. Ils jouent également un rôle important dans le traitement de l'impuissance psychogène.

PATIENTS ET METHODES

Entre 1986 et 1991, nous avons exploré 980 patients pour dysfonction érectile. Ces patients étaient âgés de 16 à 83. Après avoir obtenu une description minutieuse des antécédents et de l'histoire de la maladie, une injection intracaverneuse de PGE1 fut faite comme première étape diagnostique pour déterminer l'étiologie de l'impuissance. De plus, la dose de PGE1 nécessaire pour que des auto-injections puissent être faites

sans danger a été calculée.

Test à la prostaglandine E1

Tous les patients, à l'exception de 40 cas d'impuissance exclusivement psychogène ou neurologique, reçurent une dose test de 20 µg de PGE1. Les 40 cas psychogènes et neurologiques reçurent une dose initiale de 10 µg.

La PGE1 (Alprostadil, Minprog, Upjohn Crawley, UK), initialement dosée à 0,5 mg dans 1 ml, fut mélangée à 24 ml de sérum salé isotonique pour fabriquer une solution à 20 µg/ml (cette solution étant stable pendant 110 jours à 8°C, 45 jours à 20°C et 26 jours à 30°C, elle doit être gardée au réfrigérateur). La dose test fut injectée dans l'un des corps caverneux avec une aiguille 26 G. Après l'injection, le pénis fut massé pendant environ 5 secondes pour permettre de faire diffuser la drogue dans le corps caverneux controlatéral. Le test à la PGE1 fut défini positif si une érection complète était obtenue après l'injection, et maintenue pendant au moins 30 mn sans stimulation sexuelle.

Auto-injections de prostaglandine E1

510 patients avec test positif furent inclus dans un protocole d'auto-injections. Les patients furent informés de l'anatomie du pénis, spécialement des relations entre corps caverneux, corps spongieux, urèthre, et faisceau neuro-vasculaire dorsal. La technique d'auto-injection fut alors enseignée aux patients et/ou à leur partenaire. La dose injectée s'étagée de 2,5 à 80 µg, et 4% des patients modifièrent leur dose dans le temps. Du fait de la corrélation dose-réponse, la dose fut calculée en fonction des résultats du test à la PGE1, c'est à dire que si un patient présentait une érection de 2 h après une dose de 20 µg, et désirait une érection d'une heure, la dose recommandée était de 10 µg.

RESULTATS

La réponse à la PGE1 fut positive chez 70% des patients, l'érection débutant après 5 à 15 mn, et durant de 0,5 à 7 h. Chez 24 impuissants psychogènes, nous avons trouvé une corrélation linéaire entre la durée de la réponse et la dose injectée (5, 10 et 20 µg).

Les effets indésirables ont inclut des érections prolongées, des douleurs au point d'injection et durant l'érection, et des hématomes du pénis. Du fait que nous avons observé des érections durant plus de 5 h chez 5 patients avec affection neurologique sévère, nous avons réduit la dose test à 10 µg dans les cas d'impuissance neurologique et psychogène. Trois patients présentèrent un

priapisme durant plus de 10 h. Deux d'entre eux furent traités par injection intracaverneuse d'adrénaline, et un autre par un shunt type Winter. Vingt-deux pourcent des patients se plaignirent de douleurs soit au moment de l'injection, soit pendant l'érection, mais ce n'est que chez 1% que la douleur nécessita un médicament. Un patient fut traité par une injection d'adrénaline 3 h 1/2 après une injection de 20 microg. de PEG1 du fait d'une douleur sévère.

Dans le groupe faisant des auto-injections, la dose s'étagée de 2,5 à 80 µg. Le seul effet indésirable noté dans ce groupe fut une sensation de tension des corps caverneux bien tolérée.

DISCUSSION

La prostaglandine E1 est un constituant naturel de nombreux tissus des mammifères. Chez l'homme, elle est trouvée à forte concentration dans les vésicules séminales et le plasma séminal (11). Roy et al (6) ont rapporté que le tissu caverneux humain peut produire des prostaglandines et des thromboxanes in vitro. Les principaux organes pour le métabolisme et l'inactivation de la PGE1 sont le poumon, le foie, et le rein. Au cours d'un seul passage à travers le poumon, environ 70% de la PGE1 est métabolisée (3) ; ce métabolisme rapide rend donc probablement compte de son absence d'effets indésirables systémiques. Même chez nos patients avec dysfonction veino-occlusive, chez lesquels on aurait pu prévoir les taux sériques de PGE1 les plus élevés après injection intracaverneuse, il n'est pas survenu de modification de la pression artérielle, ni d'autre effet indésirable systémique.

La PGE1 cause également moins d'effets indésirables locaux qu'aucune autre drogue actuellement utilisée pour injections intracaverneuses (4). Chez le lapin, l'injection intracaverneuse de composés vasoactifs incluant la phenoxybenzamine, la papaverine, la phentolamine et la PGE1 a montré des différences surprenantes en ce qui concerne les effets de ces substances sur le tissu pénien (9). La phenoxybenzamine entraîne une inflammation sévère, et une sclérose du corps caverneux, tandis que la papavérine entraîne une inflammation modérée. Mais avec la PGE1, il n'est observé ni réaction inflammatoire, ni fibrose. ABOSEIF et al (1) ont également étudié les effets d'injections intracaverneuses répétées sur le tissu pénien du singe. Avec la papavérine, ils ont observé une perte de l'architecture intracaverneuse normale après 75 injections ; le même nombre d'injections de PGE1 n'entraîna qu'une hypertrophie du muscle lisse.

Les injections répétées de papavérine et/ou de phentolamine ont induit une fibrose et/ou une angulation pénienne chez l'homme (4). Des données expérimentales ont montré que la détérioration du tissu pénien résulte des propriétés du composé lui-même (10). L'association papavérine-phentolamine précipite en effet à un pH > 5 (7). Du fait que le pH sanguin est supérieur à 7, ceci peut entraîner des dégâts intracaverneux. Cependant, dans nos séries, même après 600 injections de PGE1 chez un même individu, il n'est pas apparu de signe de fibrose ni d'angulation. Parmi les effets indésirables potentiels observés à court terme après injection intracaverneuse, le priapisme est la plus préoccupante. Aucun de nos patients traités par auto-injections de PGE1 ne présenta d'érection prolongée douloureuse nécessitant un traitement après une injection. La corrélation linéaire entre dose et durée de l'érection permet au patient de moduler la dose en fonction de son désir sexuel.

Parmi nos patients avec impuissance neurogène, 5 présentèrent une érection durant 5 à 7 H après l'injection test de 20 µg. Bien que cette érection n'ait pas été douloureuse, et qu'elle ait disparu sans traitement, nous recommandons que, pour les patients avec impuissance neurogène, la dose test soit réduite à 10 µg. Néanmoins, 3 patients (2 psychogènes et 1 neurogène) ont présenté un priapisme qui a duré plus de 10 h après avoir reçu une injection de seulement 10 µg. Donc tous les patients doivent être soigneusement informés de la nécessité de revenir voir leur médecin si l'érection durait plus de 5 H.

L'effet indésirable observé le plus souvent après injection de PGE1 est la douleur. Il y a 3 sortes différentes de douleur. D'abord une douleur que la plupart des patients qualifient d'inconfort au moment de l'injection, ou pendant l'érection. Elle ne nécessite pas de traitement. Le second type de douleur survient avec l'érection, et nécessite dans la moitié des cas une médication antalgique type aspirine. Le 3ème type de douleur est l'érection prolongée et douloureuse correspondant au priapisme, avec son risque de dégât irréversible du muscle lisse du corps caverneux. Nous l'avons observé chez 3 de nos patients, et ceci doit être traité immédiatement. Actuellement le traitement de première ligne est l'injection intracaverneuse de 0,2 à 1,5 mg de phényléphrine (2). Un priapisme qui dure plus de 24 h nécessite normalement un shunt.

En ce qui concerne les risques potentiels chez les patients vasculaires, nous n'avons observé aucun effet indésirable. La dose de 20 µg est très faible, et du fait qu'elle est métabolisée dans le corps caverneux, il ne survient pas de réaction systémique. La PGE1 est également utilisée pour le traitement des maladies artérielles, avec administration soit intra-artérielle, soit en perfusion intraveineuse. Les effets indésirables comportent des

bouffées vasomotrices, des vertiges, des céphalées, mais il n'y a pas eu d'accident vasculaire (12). L'effet anti-thrombotique de 20 µg de PGE1 est moindre que celui d'un comprimé d'aspirine (12). Théoriquement, du fait des propriétés de la PGE1, un embol de 20 µg de PGE1 peut être à l'origine de la rupture d'un anévrisme. Il n'est bien sûr pas possible de rechercher chez tous patients un petit anévrisme, ce qui devrait également être fait si quelqu'un prescrivait de l'aspirine ou un autre composé anti-inflammatoire du même type.

Du fait que la prostaglandine (comme tous les autres composés utilisés pour injections intracaverneuses) n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication, nous devons préparer notre solution.

Nous remettons aux patients soit une ampoule contenant 200 µg de PGE1, et ils ont simplement à aspirer la quantité dont ils ont besoin, ou bien nous préparons des seringues contenant la quantité désirée.

CONCLUSION

La PGE1 est un agent physiologique qui est probablement métabolisé à l'intérieur du corps caverneux. Il n'a pas été rapporté de réaction systémique. Nous ne lui voyons pas de contre-indication. Nous l'avons même utilisée chez des patients sous anti-coagulants. Les effets indésirables du test diagnostique sont minimes. Il s'agit principalement de douleurs. Le priapisme est extrêmement rare.

Les avantages concernant le traitement par auto-injections sont encore plus impressionnants. Nous ne limitons pas nos patients, ils peuvent doser leurs injections en fonction de leur désir sexuel, et nous n'avons pas constaté de priapisme ou de fibrose chez ces patients.

Nous pouvons donc conclure que nous pouvons "guérir" 50% des hommes impuissants grâce à la PGE1, en 2 consultations, sans faire d'exploration inutiles et facteur de perte de temps, car sans conséquence pratique.

REFERENCES

- 1- Aboseif S.R., Breza J., Bosch R.J.L.H., Benard F., Stief C.G., Stackl W., Lue T.F., Tanagho E.A. : Local and systemic effects of chronic intracavernous injection of papaverine, prostaglandin E1 and saline in primates. *J. Urol.*, 1989, 142 : 403-408.
- 2- Dittrich A., Hartmann A., Bar-Moshe O., Vandendris M. : Treatment of prolonged erection with phenylephrine. *Urologie*, 1991, Poster 3 : 62.
- 3- Golub M., Zia P., Matsuno M., Horton R. : Metabolism of prostaglandins A1 and E1 in man. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56 : 1404-1410.
- 4- Jünemann K.P., Alken P. : Pharmacotherapy of erectile dysfunction : a review. *Int. J. Impotence Res.*, 1989, 1 : 71-93.

- 5- Lue T.F., Tanagho E.A. : Physiology of Erection and Pharmacological Management of Impotence. *J. Urol.*, 1987, 137 : 829-836.

- 6- Roy A.C., Tan S.M., Kottogoda S.R., Ratnam S.S. : Ability of human corpora cavernosa muscle to generate prostaglandins and thromboxanes in vitro. *IRCS Med Sci*, 1984, 12 : 608-609.

- 7- Seidmon E.J., Samaha A.M. : The pH analysis of papaverine-phentolamine and prostaglandin E1 for pharmacological erection. *J. Urol.* 141, 1989, : 1458-1459.

- 8- Sinzinger H : Personal communication

- 9- Stackl W., Loupal G., Holzmann A. : Intracavernous injection of vasoactive drugs in the rabbit. *Urol. Res.*, 1988, 16 : 455-458.

- 10- Stackl W., Stieff C.G., Benard F., Aboseif S.R., Bosch R.J.L.H., Loupal G., Lue T.F., Tanagho E.A. : Intracavernous injections of solutions with different osmolarity and pH in the rabbit. *Int. J. Impotence Res.*, 1989, 1 : 197-200.

- 11- SVANBORG K, BYGDEMAN M, ENEROTH P, BENDVOLD E : Quantification of prostaglandins in human seminal fluid. *Prostaglandins*, 1982, 24 : 363-366.

- 12- WILKENS JH, WILKENS H, ELGER B, CASSIDY F, CASPARY L, CREUTZIG A, FRÖHLICH JC : cardiac and microcirculatory effects of different doses of prostaglandin E1 in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 33 : 133-137.

RESUME : Depuis 1982, de nombreuses substances ont été utilisées en injections intracaverneuses pour induire l'érection. Du fait que les composés de première génération (phénoxybenzamine, papavérine) induisaient des effets indésirables sévères, incluant priapisme et fibrose du pénis, il était capital de trouver un composé qui soit à la fois sans danger et efficace pour les injections intracaverneuses. Dans notre série de 980 patients avec impuissance ayant reçu une injection intracaverneuse de prostaglandine E1, 70% ont présenté une érection durant plus de 30 mn. Les effets indésirables ont été minimes. Cinq cent dix patients sont entrés dans un programme d'auto-injections. Tous ces hommes furent capables d'avoir des rapports, et ne présentèrent aucun effet indésirable important. La prostaglandine E1 est efficace, sans risque important, et préférable à toutes les autres drogues actuellement utilisées pour les injections intracaverneuses. **Mots clés** : Impuissance, Prostaglandine E1, Injections intracaverneuses. **Andrologie**, 1991, 1 : 128-129.