

# LES INJECTIONS INTRACAVERNEUSES DE PROSTAGLANDINE E1 : UN REEL PROGRES DANS L'EFFICACITE ET LA SECURITE DES INJECTIONS INTRACAVERNEUSES

Jacques BUVAT, Michèle BUVAT-HERBAUT, Antoine LEMAIRE, Gérard MARCOLIN

Association pour l'Etude de la Pathologie de l'Appareil Reproducteur et de la Psychosomatique  
EPARP, 49, rue de la Bassée, 59000 LILLE (FRANCE)

**PROSTAGLANDIN E1 : A REAL PROGRESS IN THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRACAVERNSAL INJECTIONS.** Intracavernosal injections of vaso-active agents were a major breakthrough in the investigation and treatment of impotence. However the first generation agents (papaverine ± phentolamine, phenoxybenzamine) result in a too high rate of complications (prolonged erection, priapism, corporeal fibrosis,), what requires strict precautions, making their use cumbersome and even stressing. A tremendous development of the pharmacological research arises in order to find agents not resulting in those risks. This article reviews the litterature concerning one of them, Prostaglandin E1 (PGE1), and compares its effects in near 4000 patients to those of papaverine ± phentolamine in over 5000. Experimental data suggests that PGE1 might act in normal erection, and its local tolerance might be better than that of Papaverine, specially as regards the risk of fibrosis. The studies without intraindividual comparison done in men tend to confirm this better tolerance : during the work-up period, PGE1 induces prolonged erection in 2.7 % of men (requiring treatment in only 0.3 %) compared to 9.5 % with papaverine and 5.3 % with papaverine + phentolamine (p<0.001) ; during auto-intracavernosal therapy, the rate of

prolonged erections is 0.8 % with PGE1 compared to 8.7 % with papaverine, and the rate of fibrosis is 0.4 % versus 3.5 to 5.4 % with papaverine (p<0.001). PGE1 induces slightly more erections compatible with penetration than papaverine ± phentolamine (77 % vs 73 %). However it induces pain in 23 % of the cases, either at the time of injection, or, more specifically, during erection. This pain is intense in only 3.9 % of the cases. General tolerance is excellent. The studies with intra-individual comparison confirm the statistically significant reduction of the risk of prolonged erection requiring treatment (1.7 % with PGE1 versus 4.3 % with papaverine and 6 % with the combination, p<0.05) and the increase in efficacy (75 % versus 64 % with the combination), though papaverine is superior to PGE1 in a minority of the cases. By reducing the risks, PGE1 allows directly using the effective dosage as regards the diagnostic injections. Its higher effectiveness reduces the false-negative rate in the psychogenic patients, and widens the possibilities of the intracavernosal therapy. **Key-words :** Impotence ; Intracavernosal injection, Papaverine, Phentolamine, Phenoxybenzamine, Prostaglandin E1, Complications, Prolonged erection, Fibrosis. **Andrologie, 1991, 1 : 78-82.**

myocarde, rupture d'anévrisme, ou embolie pulmonaire ont été rapportés dans ces conditions (22, 29, 36). Les multiples précautions qu'imposent ces risques rendent l'utilisation de la papavérine et celle de la phénoxybenzamine contraignantes et même stressantes. Dans une enquête récente, près de 50 % des urologues allemands se refusaient à les employer pour cette raison (36).

Le dernier risque est l'apparition de nodules fibreux ou de plaques dans les CC et l'albuginée en l'absence de tout antécédent d'érection prolongée. Après papavérine ± phentolamine, leur fréquence est importante si on les recherche systématiquement. Elle croit avec le temps pour atteindre après un an 31 % (30) à 57 % (27). Jusqu'à présent l'apparition de ces nodules n'a été suivie que dans une minorité des cas de celle d'une fibrose extensive ou d'une angulation pénienne. On ne dispose cependant que de quelques années de recul, et il vaudrait certainement mieux éviter cet effet indésirable.

## EVOLUTION DE LA PHARMACOLOGIE INTRA-CAVERNEUSE

Ce qui précède a induit un développement considérable de la recherche pharmacologique dans le but de trouver de nouveaux composés n'exposant pas aux risques de la papavérine et de la phénoxybenzamine. Le tableau 1 fait la liste des produits utilisés aujourd'hui. Parmi ceux de première génération, la phénoxybenzamine est pratiquement abandonnée tant ses complications sont fréquentes. La papavérine, avec ou sans phentolamine, reste aujourd'hui la plus utilisée. Elle est cependant talonnée par la prostaglandine E1 (PGE1), qui constitue, avec le Moxisylyte, la seconde génération. Tous deux comportent beaucoup moins de risques, et sont maintenant disponibles ou proches de l'être. Le Moxisylyte n'entraîne qu'exceptionnellement érection prolongée (14, 13) et nodules fibreux (13). Son utilisation est cependant limitée par une puissance moindre que celles de la papavérine et la PGE1.

La troisième génération comprend d'une part des composés plus ou moins naturels qui n'ont pas encore dépassé le stade des essais préliminaires, d'autre part des poly-associations. Parmi les premiers le Vasoactive-Intestinal-Polypeptide (VIP) n'entraîne pas d'érection prolongée, mais son effet sur l'érection n'est que très modeste lorsqu'on l'utilise seul (15, 38, 49). Son efficacité serait potentialisée par son association à la phentolamine (19). Les premiers résultats du

Voici 10 ans, Virag (48) découvrait qu'injecter de la papavérine dans les corps caverneux (CC) pouvait induire une érection, et Brindley (9) faisait la même constatation avec un alpha-bloqueur, la phénoxybenzamine. Ces découvertes furent à l'origine de progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes de l'érection normale et de l'impuissance. Les injections intracaverneuses (IIC) de phénoxybenzamine et de papavérine, utilisée seule ou en association avec un autre alpha-bloqueur, la phentolamine, devaient révolutionner l'exploration et le traitement de l'impuissance (voir revues in 8, 12, 26, 29, 32). Il apparut cependant rapidement que ces composés n'étaient pas dénués de risques.

## RISQUES LIES AUX INJECTIONS INTRACAVERNEUSES DE PAPAVERINE ET DE PHENOXYBENZAMINE

Le premier est l'érection prolongée (selon les auteurs plus de 2 à 8 h, généralement 4 h). Elle complique moins de 1 % des IIC faites en cours de traitement par auto-injections, une fois passée la phase de recherche de la dose minima efficace

(8, 12, 26). Mais selon les séries, 3 à 19 % des impuissants en sont victimes pendant leur bilan ou pendant cette phase de dosage (8, 11, 12). Or l'érection prolongée expose à la fibrose des CC, source d'impuissance définitive, soit par sa répétition, soit en induisant un priapisme traité trop tard (8, 12, 26). Des impuissants psychogènes ont ainsi été involontairement transformés en impuissants organiques qu'aucun traitement n'a pu améliorer (11).

Différentes précautions pourraient théoriquement réduire ces risques : tester d'abord des doses faibles, être contactable pendant les 24 h suivant l'injection, recommander au patient de téléphoner et de revenir en cas d'érection prolongée. Cependant certains patients apparemment fiables ne suivent pas les recommandations (11), et on voit toujours des priapismes après papavérine. Ceux-ci sont généralement réversibles par IIC de drogue alpha adrénergique si le patient est revu suffisamment tôt, mais cette injection expose à son tour à des risques de vasoconstriction périphérique majeure. Plusieurs décès par infarctus du

**Tableau 1 - Composés utilisés en IIC pour induire l'érection (pour abréviations voir texte).**

Première génération :	1. Papavérine ± phentolamine	2. Phenoxybenzamine
Deuxième génération :	3. Moxisylyte	4. Prostaglandine E1
Troisième génération :	5. VIP ± phentolamine	6. CGRP ± PGE1
	7. Linsidomine (donneur de NO)	8. Poly-associations

Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP), seul ou associé à de petites doses de PGE1, sont également prometteurs (45). Il en est de même de la Linsidomine (46), qui se comporte comme un donneur de NO, et donc d'Endothelial-Derived-Relaxing-Factor (EDRF), qui intervient très probablement dans le contrôle de l'érection normale (5). Quant aux poly-associations, elles consistent à associer des doses faibles d'au moins 3 composés à point d'impact différent, susceptibles de se potentialiser. Ceci pourrait augmenter l'efficacité tout en réduisant les risques. Le schéma le plus classique est l'association papavérine + phentolamine + PGE1 (6, 20, 33).

A partir d'ici nous nous consacrerons à la seule PGE1.

## UTILISATION INTRACAVERNEUSE DE LA PROSTAGLANDINE E1

### Données pharmacologiques et expérimentales

Le PGE1 est un constituant naturel de nombreux tissus humains. C'est un puissant vasodilatateur et un antiagrégant plaquettaire. On l'utilise depuis longtemps par voie intraveineuse ou intraartérielle dans certaines cardiopathies congénitales (pour empêcher la fermeture du canal artériel avant l'intervention chirurgicale) et dans l'artérite des membres inférieurs (41, 53). Plusieurs faits ont suggéré son intérêt dans l'impuissance : c'est en effet la substance qui relaxe le plus puissamment le muscle lisse caverneux (3, 23, 47). Son rôle physiologique dans l'érection est plausible car le tissu caverneux humain en produit *in vitro* (39). Utiliser un produit naturel devrait réduire le risque de complications.

D'autres études suggèrent des avantages sur la papavérine : cette dernière n'est stable qu'à pH acide, précipitant au delà de pH 5 (40), et donc obligatoirement dans le sang des CC (pH 7). Le précipité pourrait être impliqué dans la fibrose et les nodules qu'elle occasionne. Or la PGE1 ne risque pas de précipiter car elle est stable entre pH 4.8 et 10.7 (23,44). Le risque de toxicité locale est également réduit du fait qu'elle est métabolisée dans les CC par une prostaglandine-deshydrogénase (23), alors que la papavérine n'est métabolisée que dans le foie. Le risque de toxicité générale est également minime puisque 70 % de la faible quantité qui quitte les CC est métabolisée dans les poumons en un seul passage, donc avant d'avoir atteint la circulation générale (21).

L'expérimentation animale fournit d'autres arguments en faveur d'une meilleure tolérance locale. Chez le lapin, les IIC répétées de phenoxybenzamine entraînent inflammation et fibrose. Celles de papavérine entraînent une inflammation, mais

celles de PGE1 n'ont aucun effet discernable (43). Chez le singe, des IIC chroniques de papavérine entraînent presque constamment un aspect histologique de fibrose (1). Deux études ont comparé chez cet animal les effets d'IIC chroniques de papavérine, PGE1 et sérum salé (2,4). Elles ont confirmé la diminution du muscle lisse et l'augmentation du tissu conjonctif déjà rapportées après papavérine. Ces anomalies ne peuvent s'expliquer par le seul microtraumatisme de l'aiguille puisqu'on ne les observe pas après sérum salé. Elles sont spécifiques de la papavérine puisqu'après PGE1 on ne constate pas de modification, ou une discrète hypertrophie du muscle lisse.

## Etudes cliniques

### 1. Tolérance locale

*a. Erections prolongées en cours de bilan ou d'ajustement de la dose :* Le tableau 2 précise leur incidence après papavérine seule ou associée à la phentolamine, et après PGE1. Les données proviennent de la compilation de Jünemann et Alken en 1989 (26) et, pour la PGE1, de 5 autres grandes séries non ou seulement partiellement incluses dans cette compilation. Le risque d'érection prolongée paraît significativement réduit avec la PGE1 (2.7 % des patients, contre 9.5 %

avec la papavérine seule et 5.3 % avec l'association,  $p < 0.001$ ). Ce alors que dans la majorité des études la dose initiale de PGE1 était 20 µg, soit l'équivalent de 80 mg de papavérine, dose élevée qui donnerait bien plus de 10 % d'érections prolongées si on l'utilisait d'emblée (36). Ces chiffres ne peuvent être interprétés sans réserve car les séries réunies ne sont pas homogènes, particulièrement en ce qui concerne l'étiologie de l'impuissance, la dose initiale utilisée, et la définition de l'érection prolongée. Le taux d'érections prolongées apparemment plus faible après papavérine + phentolamine qu'après papavérine seule peut s'expliquer en partie par le fait que beaucoup d'équipes ont fait leurs premières armes avec la seule papavérine, et étaient mieux à même d'évaluer les risques et donc plus prudentes lorsqu'elles ont commencé d'utiliser l'association et a fortiori la PGE1. De même souvent la phentolamine n'a été associée qu'en cas d'échec de la seule papavérine, et donc de risque d'érection prolongée plus faible.

Trois études ayant comparé ces différents composés donnés à doses progressivement croissantes chez les mêmes individus confirment toutefois sans conteste possible la plus grande sécurité de la PGE1 (18, 44, 52) (tableau 3). Le taux des érections prolongées qui nécessitent un traitement ne fut que de 1.4 % avec la PGE1, contre 4.3 % avec la papavérine seule ( $p < 0.05$ ) et 6 % ( $p < 0.01$ ) avec l'association. Aujourd'hui on n'aurait traité qu'une minorité des 5 cas PGE1; car on sait que la grande majorité des érections prolongées

**Tableau 2 : Erections prolongées (>3 à 6 h selon études) après IIC faite pendant la période de bilan**

Substance	Auteur	Référence	Cas ayant subi IIC	Cas avec érect. prol.	Cas ayant nécessité tt.
PGE1	Jünemann	26	1284	28	3
	Stackl	43	730	6	3
			980-250a		
	Porst	34	471	32	1
			918-447a		
PGE1 tous	Weiske	51	605	22	1
			625-20a		
	Calvet	17	414	5	0
Papavérine	Buvat	16,10	280	8	2
Papav. + Phentol	6 précédents	7 précédentes	3784	101 (2.7 %)	10 (0,3 %)
	Jünemann	26	2134	203 (9,5 %)	b
	Jünemann	26	2914	153 (5,3 %)	b

a : total des cas rapportés dans l'étude référencée - nombre de cas rapportés par le même groupe dans des publications antérieures et déjà inclus dans la compilation de Jünemann et Alken (26). b:  $p < 0,001$  versus PGE1 (chi 2 = 129,7 et 29,3)

**Tableau 3 : Erections prolongées ayant nécessité un traitement dans 3 études avec comparaison intra-individu de différentes substances administrées à doses progressivement croissantes.**

Auteur (critère durée)	Référence	Nb Total cas testés	Nb cas avec érection prolongée (dose maximale testée)		
			Papavérine	Papav. + Phentol.	PGE1
Porst (>8 h)	34	249	9 (50 mg)	13 (50 mg + 2 mg)	0 (20 µg)
Wetterauer (>3 h)	52	50	non testée	5 (30 mg + 1 mg)	3 (40 µg)
Chiang (>2 h)	18	50	4 (60 mg)	non testée	2 (20 µg)
Tous		349	13/299a (4,3 %)	18/299b (6 %)	5/349 (1,4 %)

a : chi 2 = 4,04,  $p > 0,05$  et b : chi 2 = 8,6,  $p > 0,01$  versus PGE1

gées induites par la PGE1 s'interrompt spontanément, contrairement à celles induites par la papavérine ± phentolamine (16, 43, 44). La proportion des patients traités par PGE1 qui ont dû être traités pour érection prolongée n'est que de 0.3 % dans la compilation du tableau 2 qui inclut des séries plus récentes, alors qu'elle est d'environ 5 % après papavérine seule ou associée (12).

**b. Erections prolongées au cours des traitements par auto-IIC :** La compilation de la littérature conclut à une incidence 10 fois plus faible après PGE1 (0,8 %) qu'après papavérine (8,7 %) (tableau 4). L'interprétation de ces chiffres, qui proviennent d'études non comparatives, soulève les mêmes réserves que précédemment.

**c. Fibrose :** La littérature suggère également une incidence 10 fois plus faible après PGE1 (0,4 %) qu'après papavérine ± phentolamine (5,4 % dans la compilation de Jünemann et Alken (26), 3,5 % dans la notre - 12) (tableau 4). Cette conclusion doit être nuancée du fait que la fibrose n'a pas été recherchée systématiquement dans toutes les études, et qu'on dispose de plus de recul et donc de temps pour son installation chez les patients traités par papavérine.

**d. Douleur :** Le tableau 5 montre que 23 % des patients ressentent à des degrés divers une douleur après leur première injection. Celle-ci n'est très intense que dans 3,9 % des cas. Dans notre expérience (16), il en existe 2 types : l'une, généralement brève, accompagne l'injection (parmi nos 130 cas ayant reçu d'emblée 20 µg, minime chez 15 % et modérée chez 8 %). Une sensation analogue de brûlure survient chez plus de 75 % des patients recevant de la papavérine seule, mais nettement moins souvent après papavérine + phentolamine (26). L'autre douleur est assez spécifique de la PGE1. Elle accompagne l'érection, est diffuse, et souvent prolongée (dans notre série, simple tension dans 14 % des cas, douleur modérée dans 8 %, intense et angoissante dans 3 %). Cette douleur est généralement calmée par l'aspirine (43). Elle est dose dépendante, et peut être prévenue ou réduite en diminuant la dose. A dose égale, elle diminue souvent après la première injection, si bien que dans notre expérience, elle empêche rarement de recourir à la PGE1. Deux études avec comparaison intra-individuelle de plusieurs substances donnent d'ailleurs des résultats divergents quant aux incidences respectives de cet effet indésirable : pour Chiang et al (18), il est plus fréquent avec la papavérine (56 % des cas) qu'avec la PGE1 (40 %). Pour Wetterauer et al (52), qui n'ont tenu compte que des douleurs accompagnant l'érection et ont utilisé jusque 40 µg de PGE1, il est plus fréquent avec la PGE1 (60%) qu'avec l'association papavérine-phentolamine (2 %).

#### 2. Tolérance générale

Après papavérine ± phentolamine, on observe dans 4,5 % des cas des lipothymies ou des sensations vertigineuses dues à une hypotension artérielle (4). Ceci n'a été qu'exceptionnellement décrit après PGE1 (16, 17, 26, 34, 43, 51). Nous avons observé 2 hypotensions artérielles après IIC de 20 µg à 130 patients (1,5 %) (16). Quant au risque d'accident vasculaire grave chez les patients vasculaires, évoqués par analogie avec les quelques accidents observés après administra-

**Tableau 4 : Complications des traitements par auto-injection**

Substance	Auteur	Référence	Cas traités	Cas avec érect. prol.	Cas ayant nécessité tt.	Cas avec fibrose
PGE1	Jünemann	26	184	2	0	0
	Stackl	43	510	?	0	0
	Sister	42	483	3	2	0
	Porst	35	139a	?	0	4
	Weiske	51	85	?	0	0
	Calvet	17	61	0	0	2
	Ravnik-Oblak	37	41	1	1	0
PGE1 tous	7 précédents	7 précédentes	1503	6b (0,8 %)	3 (0,2 %)	6c, d (0,4 %)
Papav. ± Phentol.	Buvat	12	950	83 (8,7 %)d		30e (3,5 %)
Papav. ± Phentol.	Jünemann	26	1573	- f	- f	89 (5,4 %)

a : 189 cas rapportés mais déjà inclus dans Jünemann et Alken (26) ; b : sur 708 cas pour lesquels le renseignement est disponible, p<0,001) ; c : incluant 3 nodules et 3 angulations ; d : chi 2 = 33,14 et 69,27 versus les 2 séries Papavérine ± Phentolamine, p<0,001) ; e : sur 852 cas pour lesquels le renseignement est disponible ; f : renseignement non disponible.

**Tableau 5 : Fréquence de la douleur après IIC de PGE1 en cours de bilan**

Auteur	Référence	Nbre cas testés	Cas avec douleur	
			Cas avec douleur	dont cas où sévère
Weiske	51	312	19	7
Buvat	16	130	26	4
Hwang	24	80	19	-
Wetterauer	52	50	30	5
Chiang	18	50	20	1
Lee	28	48	21	4
Berger	7	27	16	3
Waldhauser	50	20	14	4
Tous		717	165 (23 %)	28 (3,9 %)

**Tableau 6 : Réponse à 80 mg de papavérine et 20 µg de PGE1 dans 2 séries différentes d'impuissances monofactorielles. D'après Buvat et al (16). Le second chiffre indique le nombre total d'impuissants de cette catégorie testés avec la substance correspondante.**

Type d'impuissance	Rigidité après injection			
	nulle		complète	
	Papavérine	PGE1	Papavérine	PGE1
Psychogène	9/26 35 %	4/26 15 %	15/26 58 %	16/26 61 %
Artérielle	15/21 71 %	4/12 33 %	2/21 9 %	2/12 11 %
Dysf. veno-occlusive	19/21 90 %	10/24 42 %	0/21 0 %	0/24 8 %

**Tableau 7 : Fréquence des érections rigides après différents types d'IIC**

Substance	Auteur	Référence	Nbre cas testés	Nbre cas avec rigidité	
				Totale	suffisante a
PGE1	Stackl	43	980	686	
	Porst	34	918		
	Calvet	17	414	214	332
	Weiske	51	313	228	
	Ishii	25	135	83	116
	Buvat	16	130	50	102
	Hwang	24	80	63	
	Ravnik-Oblak	37	41	29	
PGE1	8 précédents	8 précédentes	2910	1353b (46,6 %)	1236c (77,3 %)
Papav. ± Phentol.	Buvat	12	1058		751 (73 %)

a : pour la pénétration ; b : sur 2092 cas pour lesquels le renseignement est disponible ; c : sur 1547 cas pour lesquels le renseignement est disponible, d : Chi 2 = 27,09, p<0,001 vs PGE1.

tion de PGE2 aux fins d'avortement, il n'a été confirmé jusqu'à présent par aucun fait clinique. Il est probablement nul puisque la PGE1 est utilisée depuis de nombreuses années à dose beaucoup plus forte comme traitement de l'artérite, et donc chez des vasculaires, sans que ce type d'accident ait été rapporté (41, 53).

rielle (4). Ceci n'a été qu'exceptionnellement décrit après PGE1 (16, 17, 26, 34, 43, 51). Nous avons observé 2 hypotensions artérielles après IIC de 20 µg à 130 patients (1,5 %) (16). Quant au risque d'accident vasculaire grave chez les patients vasculaires, évoqués par analogie avec les quelques accidents observés après administra-

### 3. Efficacité

a. *Diagnostic* : Nous avons récemment testé l'intérêt diagnostique d'une injection test de 20 µg de PGE1 en comparant la réponse érectile aux résultats d'explorations multidisciplinaires incluant la pléthysmographie nocturne avec rigidimétrie (16). Nous avons fait antérieurement la même comparaison avec le test à 80 mg de papavérine (11). Le tableau 6 montre les résultats obtenus dans certaines catégories d'impuissance monofactorielle. La PGE1 donne une réponse faussement négative chez 15 % des psychogènes (chiffre également cité par Porst et al, 34), ce qui est moins que la Papavérine (35 %). A l'inverse elle donne plus de réponses "faussement positives" (totalement rigides) chez les vasculaires (17 % en cas d'occlusion artérielle sévère contre 9 % pour la papavérine, 8 % en cas de dysfonction veno-occlusive sévère contre 0 % pour la papavérine). En ce qui concerne la détection des impuissances vasculaires, ces faux positifs font perdre en partie l'avantage résultant de la diminution des faux négatifs. Le principal avantage qu'il y a à préférer la PGE1 pour l'utilisation diagnostique tient cependant surtout à sa sécurité d'emploi. Celle-ci permet un gain de temps puisqu'il y a beaucoup moins de risques qu'avec la papavérine à tester d'emblée la dose qui donne l'efficacité diagnostique maximale (20 µg). Il est toutefois recommandé de se limiter à 10 µg en cas de forte probabilité d'origine principalement neurogène ou psychogène.

b. *Traitement* : La compilation de la littérature (tableau 7) montre que la PGE1 obtient une érection totalement rigide chez environ 2/3 des impuissants (64,6 %), et une érection suffisante pour la pénétration chez 77,3 %, ce qui paraît un peu supérieur aux résultats de la papavérine éventuellement associée à la phentolamine (73 %). Cette impression d'efficacité supérieure est confirmée par 2 des 3 études avec comparaison intra-individuelle (34,52). La PGE1 obtient une érection totalement rigide chez 75 % des patients (223/299), contre 64 % avec l'association papavérine-phentolamine (191/299), et 31,7 % (79/299) avec la seule papavérine qui n'a été testée que dans la série de Porst à une dose ne dépassant pas 50 mg. Dans l'étude en double insu de Li et Lin (31), qui ont également testé des doses progressives, les proportions d'érection suffisante pour la pénétration ont également été supérieures avec la PGE1 (79 %) comparée à l'association papavérine + phentolamine (67 %) donnée jusqu'aux doses de 60 mg + 2 mg. La supériorité de la PGE1 est particulièrement marquée en cas de dysfonction veno-occlusive. Parmi 26 cas personnels ne répondant pas à une dose maximale de papavérine (80 mg), 62 % ont obtenu une érection de rigidité suffisante pour la pénétration après injection d'une dose maximale de PGE1 (20 à 60 µg). Dans la série de Porst et al (34), en cas d'échec de 20 µg l'augmentation de la dose à 40 µg a permis d'obtenir une réponse satisfaisante dans 23 % des cas.

Les études avec comparaison intra-individuelle montrent encore que la PGE1 est supérieure à la papavérine chez 30 % des impuissants (18), et obtient une érection chez 41 % des non répondants à l'association papavérine + phentolamine (46 des 110 cas de Porst et al - 34 et Wetterauer et al - 52). Cependant la papavérine est supérieure à la PGE1 dans 18 % des cas (18), et l'association papavérine-phentolamine obtient une érection chez 16 % des non répondants à la PGE1 (14/78 in 34 et 52). Ceci suggère des mécanismes d'action différents des 2 substances.

### CONCLUSIONS

La PGE1 constitue un progrès dans l'efficacité, et plus encore la sécurité des IIC. Au plan diagnostique, ces progrès se traduisent par un gain de temps lié à la possibilité d'utiliser plus rapidement (souvent d'emblée) la dose maxima efficace, et par une diminution des faux négatifs chez les impuissants psychofonctionnels. En contrepartie la PGE1 induit de par sa puissance quelques faux positifs chez d'authentiques impuissants vasculaires. Ceci n'aurait de conséquences que chez les sujets qui préféreraient recourir à une chirurgie reconstructive plutôt qu'aux auto-IIC. Au plan thérapeutique, la PGE1 repousse les limites du traitement par auto-IIC. Sur les 2 plans, son principal avantage est de réduire les risques liés aux injections : les taux d'érections prolongées et surtout de priapismes sont certainement plus faibles qu'avec les substances de première génération. Celui des fibroses l'est probablement, mais nous manquons encore d'un peu de recul pour l'affirmer.

La PGE1 devrait théoriquement se substituer progressivement à la papavérine. Son utilisation reste cependant limitée par plusieurs faits : les problèmes de disponibilité et de conditionnement devraient se régler dans un avenir proche, celui des douleurs n'a qu'un impact relativement modeste. Par contre le prix du produit restera probablement le facteur le plus limitant.

**Remerciements** : à Mlle Laurence Fréalle pour la préparation de ce manuscrit.

### REFERENCES

- 1 - Aboseif S.R., Juenemann K.P., Luo L.A., Lue T.F., Yen T.S.B., Tanagho E.A. Chronic papaverine treatment : the effect of repeated injections of the simian erectile response and penile tissue. *J. Urol.*, 1987, 138 : 1263-1266.
- 2 - Aboseif S.R., Breza J., Bosch J.L.H., Bernard F., Stief C.G., Stackl W., Lue T.F., Tanagho E.A. Local and systemic effects of chronic intracavernous injection, prostaglandin E1 and saline in primates. *J. Urol.*, 1989, 142 : 403-408.
- 3 - Adaikan P.G., Kottegoda S.R., Ratnam S.S. A possible role for prostaglandin E1 in human penile erection. *Proceedings of the IInd World Meeting on Impotence, Prague, 1986, Abstract 2-6.*
- 4 - Adaikan P.G., Lau L.C., Singh G., Susheela K., Vasatha K., Ratnam S.S. Long term intracavernous injection of papaverine and saline are

detrimental to the primate cavernosum as compared to PGE1 - *Pharmacological and histological evidences. Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 327-328.

- 5 - Azadzoi K.M., Kim N., Goldstein I., Krane R.J., Saenz de Tejada I. The role of the endothelium in the control of corpus cavernosum smooth muscle tone. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, suppt 2 : 17-18.
- 6 - Bennett A.H., Carpentier A.J. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program (PEP). *J. Urol.*, 1990, 143, Suppt 4, Abstract 514.
- 7 - Berger R.E., Hartsell C. Comparison of patient-administered intracorporal injections of papaverine 30 mg plus 0,5 mg phentolamine versus 16.6 mg of PGE1. *Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, 1988, Abstract 155.*
- 8 - Bondil P., Doremieux J., Nguyen Qui J.L. Les injections intracaverneuses de drogues vasoactives. Contribution à l'étude de leur valeur dans l'impuissance érectile. *J. Urol.*, 1987, 93 : 361-368.
- 9 - Brindley G.S. Cavernosal alpha-blockage : a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Brit. J. Psy.*, 1983, 143 : 332-337.
- 10 - Buvat J. Données non publiées.
- 11 - Buvat J., Buvat-Herbaut M., Dehaene J.L., Lemaire A. : Is intracavernous injection of papaverine a reliable screening test for vascular impotence ? *J. Urol.*, 1986, 135 : 478-479.
- 12 - Buvat J., Buvat-Herbaut M., Lemaire A., Marcolin G. Applications diagnostiques et thérapeutiques des injections intracaverneuses (IC) de drogues vasoactives dans l'impuissance. Plaidoyer pour l'utilisation de drogues facilitatrices. I - Pharmacologie, classification et complications des drogues vaso-actives. *J. Urol.*, 1989, 95 : 33-39. II - Applications diagnostiques et thérapeutiques. *J. Urol.*, 1989, 95 : 89-96.
- 13 - Buvat J., Buvat-Herbaut M., Lemaire A., Marcolin G. Reduced rate of fibrotic nodules in the cavernous bodies following auto-intracavernous injection of Moxisylyte compared to Papaverine. *Int. J. Impot. Res.*, 1991, 3 : 123-128.
- 14 - Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbaut M., Marcolin G. Safety of intracavernous injections using an alpha-blocking agent. *J. Urol.*, 1989, 141 : 1364-1367.
- 15 - Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbaut M., Marcolin G., Wagner G., Sister M.P. Traitement de l'impuissance par injection intracaverneuse de Vasoactive-Intestinal-Polypeptide (VIP). Poster au 7è Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Bruxelles, 1989.
- 16 - Buvat-Herbaut M., Buvat J., Lemaire A., Marcolin G., Dehaene J.L. Diagnostic value of intracavernous injection of 20 µg Prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2 : 218-219.
- 17 - Calvet U., Balza B., Maillet N., Leandri P., Rossignol G., Gautier J.R., Corraze J. PGE1 intracaverneuse lors de la 1ère consultation. A propos de 414 cas. *Andrologie*, 1992, 1. Sous presse.
- 18 - Chiang H.S., Wen T.C., Wu C.C., Chiang W.H. Prostaglandin E1 versus papaverine for diagnosis of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 1 : 127-130.

- 19 - Gerstenberg T.C. Experience with Vasoactive-Intestinal-Polypeptide (VIP)/Phentolamine and Peptide Histidine-Methionine-Amine (PHM) in penile erection. Présenté au "Symposium on pharmacological erection", Herlev Hospital, Copenhagen, 15 Février 1990.
- 20 - Goldstein I., Borges F.D., Fitch H.P., Kaufman J., Damron K., Moreno J., Payton T., Yingst J., Krane R.J. Rescuing the failed papaverine/phentolamine erection : a proposed synergistic action of papaverine, phentolamine and prostaglandin E1. *J. Urol.*, 1990, 143, Suppt 4, Abstract 463.
- 21 - Golub M., Zia P., Matsuko M., Horton R. Metabolism of prostaglandins A1 and E1 in man. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56 : 1404-1410.
- 22 - Hashmat A.I., Abrahams J., Fani K., Nostrand I. A lethal complication of papaverine-induced priapism. *J. Urol.*, 1991, 143 : 146-147.
- 23 - Hedlund H., Andersson K.E. Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J. Urol.*, 1985, 134 : 1245-1247.
- 24 - Hwang T.I.S., Yang C.R., Wang S.J., Chang C.L., Tzai T.S., Chang C.H., Wu H.C. Impotence evaluated by the use of prostaglandin E1. *J. Urol.*, 1989, 141 : 1357-1359.
- 25 - Ishii N., Watanabe H., Irisawa C., Kikuchi Y., Kybota Y., Kawamura S., Susuki K., Chiba R., Tokiwa M., Shirai M. Intracavernous injection of prostaglandin E1 for the treatment of erectile impotence. *J. Urol.*, 1989, 141 : 323-325.
- 26 - Jünemann K.P., Alken P. Pharmacotherapy of erectile dysfunction : a review. *Int. J. Impot. Res.*, 1989, 1 : 71-93.
- 27 - Lakin M.M., Montague D.K., Vanderbrug Medendorp S., Tesar L., Schover L.R. Intracavernous injection therapy : analysis of results and complications. *J. Urol.*, 1990, 143 : 1138-1141.
- 28 - Lee L.H., Stevensen R.W., Szasz G. Prostaglandin E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence : a double-blind comparison. *J. Urol.*, 1989, 141 : 549-550.
- 29 - Leriche A. Pharmacologie intracaverneuse. *Médecine et Hygiène*, 1988, 46 : 3408-3417.
- 30 - Levine S.B., Althof S.E., Turner L.A., Risen C.B., Bodner D.R., Kursh E.P., Resmich M.I. Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J. Urol.*, 1989, 141 : 54-77.
- 31 - Li S.M.C., Lin S.N. Treatment of impotence : comparison between the efficacy and safety of intracavernous injection of papaverine plus phentolamine (regitine) and prostaglandin E1. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 1 : 147-157.
- 32 - Lue T.F., Tanagho E.A. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J. Urol.*, 1987, 137 : 829-836.
- 33 - Padma-Nathan H. The efficacy and synergy of polypharmacotherapy in primary and salvage therapy of vasculogenic erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 257-258.
- 34 - Porst H. Diagnostic use and side effects of vasoactive drugs. A report on over 2100 patients with erectile failure. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2 Suppt 2 : 222-223.
- 35 - Porst H., Van Ahlen H., Brock T., Halbig W., Hautmann R., Lochner-Ernst D., Rudnick J., Stähler G., Weber H.M., Weidner W., Weiske W.H. Intracavernous self-injection therapy with prostaglandin E1. Results of a multicenter study with 189 patients. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 259-260.
- 36 - Porst H., Weller S., Hermanns M., Vahlensieck W. Acceptance and side effects of vasoactive drugs in erectile dysfunction : results of an inquiry of over 1000 urologists. Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, International Society for Impotence Research (ISIR), 1988, Abstract 176.
- 37 - Ravnik-Oblack M., Oblack C., Vodusek D.B., Kristil V., Zihel S. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in impotent diabetic men. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2 : 143-150.
- 38 - Roy J.B., Petrone R.L., Said S.I. A clinical trial of intracavernous Vasoactive Intestinal Polypeptide to induce penile erection. *J. Urol.*, 1990, 143 : 304-307.
- 39 - Roy A.C., Tan S.M., Kottegoda S.R., Ratnam S.S. Ability of human corpora cavernosa muscle to generate prostaglandins and thromboxanes in vitro. *IRCS Med. Sci.*, 1984, 12 : 608-611.
- 40 - Seidmon E.J., Samaha A.M. The pH analysis of papaverine-phentolamine and prostaglandin E1 for pharmacological erection. *J. Urol.*, 1989, 141 : 1458-1459.
- 41 - Sethi GK, Scott SM, Takaro T. Effect of intraarterial infusion of PGE1 in patients with severe ischemia of lower extremity. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1980, 21 : 185-187.
- 42 - Sister M.P. Prostaglandin E1 in erectile dysfunction : 20 months of experience with 483 patients in a self-injection program. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 287-288.
- 43 - Stackl W., Rudolf H., Clemens H. Apport de la Prostaglandine E1 dans l'exploration de l'impotence. *Andrologie*, 1991, 2, Sous presse.
- 44 - Stackl W., Stief C.G., Benard F., Aboseid 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. Impot. Res.*, 1989, 1 : 197-200.
- 45 - Stief C.G., Thon W.F., Wetterauer U., Schaebdan F., Jonas U. Calcitonin-Gen Related Peptide (CGRP). A possible neurotransmitter for human penile erection and its therapeutical application in impotent patients. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 22-23.
- 46 - Stief C.G., Holmquist F., Andersson K.E. Résultats préliminaires d'injections intracaverneuses d'un donneur d'oxyde d'azote (NO) la linsidomine, dans le traitement de l'impotence. *Andrologie*, 1991, 1, Sous presse.
- 47 - Tamura M., Hashine K., Kimura K., Kawanischi Y., Imagawa A. Comparison of the effect of papaverine hydrochloride and prostaglandin E1 on human corpus cavernosum. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, Suppt 1 : 141-145.
- 48 - Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet*. 1982, 1 : 938.
- 49 - Wagner G., Gerstenberg T. Intracavernosal injection of Vasoactive-Intestinal-Polypeptide (VIP) does not induce erection in man per se. *World J. Urol.*, 1987, 5 : 171-173.
- 50 - Waldhauser M., Schramek P. Dose-dependent effect and side effects of PGE1 in the treatment of erectile dysfunction. Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence. Boston, 1988, Abstract 88.
- 51 - Weiske W.H. Prostaglandin E1 (PGE1) in diagnosis and treatment of erectile dysfunction (ED). *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 234-235.
- 52 - Wetterauer U., Kopperman U., Bischoff R., Sommerkamp H. Intraindividual comparison of papaverine-phentolamine combination versus prostaglandin E1 in intracavernous injection therapy for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 1990, 2, Suppt 2 : 238-239.
- 53 - Wilken S.H., Elger B., Cassidy F., Caspary L., Creutzig A., Frölich J.C. Cardiac and microcirculatory effects of different doses of prostaglandin E1 in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 33 : 133-137.

**RESUME.** Les injections intracaverneuses (IIC) de substances vasoactives ont constitué une avancée majeure dans l'exploration et le traitement de l'impotence. Les substances de première génération (papavérine ± phentolamine et phenoxybenzamine) sont cependant à l'origine d'un taux notable de complications. Cet article fait la revue de la littérature consacrée à une substance de 2ème génération, la prostaglandine E1 (PGE1) et compare ses résultats chez près de 4000 patients à ceux obtenus de la papavérine ± phentolamine chez plus de 5000. Des données expérimentales suggèrent que la PGE1 pourrait jouer un rôle dans l'érection normale et que sa tolérance locale devrait être meilleure que celle de la papavérine. Les études cliniques sans comparaison intra-individuelle tendent à confirmer cette meilleure tolérance : érection prolongée en cours de bilan chez 2,7 % des patients (dont seulement 0,3 % nécessitent un traitement) contre 9,5 % avec la papavérine et 5,3 % avec l'association ; après un traitement par auto-IIC, fibrose chez 0,4 % contre 3,5 à 5,4 % après papavérine. La PGE1 induit un peu plus souvent que la papavérine ± phentolamine une érection compatible avec la pénétration (77 % vs 73 %). Elle entraîne cependant dans 23 % des cas une douleur accompagnant l'injection ou, plus spécifiquement l'érection (intense dans seulement 3,9 % des cas). Les études avec comparaison intraindividuelle confirment la diminution statistiquement significative du risque d'érection prolongée nécessitant un traitement, et l'efficacité supérieure, bien que la papavérine soit supérieure à la PGE1 dans une minorité des cas. En réduisant les risques, la PGE1 permet d'utiliser d'emblée les doses efficaces pour les injections diagnostiques. Son efficacité supérieure réduit le taux des faux négatifs chez les psychogènes, et repousse les limites des traitements par auto-IIC. **Mots clés :** Impotence, injection intracaverneuse, Papavérine, Phentolamine, Phenoxybenzamine, Prostaglandine E1, Complications, Erection prolongée, Fibrose. **Andrologie 1991, 1 : 78-82.**