

# RESULTATS PRELIMINAIRES D'INJECTIONS INTRACAVERNEUSES D'UN DONNEUR D'OXYDE D'AZOTE (NO), LA LINSIDOMINE, DANS LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE

Christian G. Stief\*, Frédéric Holmquist\*\*, Karl Eric Andersson\*\*

\*Département of Urology, MHH, D-3000 HANNOVRE 61, ALLEMAGNE (FAX : +49 532 5634)

\*\*Department of Clinical Pharmacology, University hospital, LUND, SUEDE

## PRELIMINARY RESULTS WITH THE NITRIC OXYDE (NO) DONOR SIN 1 IN THE TREATMENT OF HUMAN ERECTILE DYSFUNCTION.

Recent experimental studies showed an important role of endothelium derived relaxing factor (EDRF) for cavernous smooth muscle relaxation. Since nitric oxide (NO) seems to account for the biological actions of EDRF, a study was done to examine a possible role of the NO-donor SIN-1 in the treatment of erectile dysfunction. To determine the therapeutic range, 0.1, 0.2, 0.5 and 1 mg SIN-1 were injected intracavernously in 2 patients with erectile dysfunction each. Then, 40 patients were injected 1 mg SIN-1 including 4 patients that had prolonged erections to minimal doses of papaverine-phenolamine and 4 patients that did not respond with a full erection to other pharmacologic agents. Intracavernous injection of SIN-1 induced a dose dependent erectile response by increasing the arterial inflow and relaxing cavernous smooth muscles. To 1 mg SIN-1, 19 patients had a full, 14 an almost full and 7 a moderate erection. There were no systemic or local side effects. In the patients with prolonged erections to papaverine-phenolamine, the mean duration of a full erection to SIN-1 was 68 minutes. Compared to a papaverine (15 mg/ml)-phenolamine (0.5 mg/ml) mixture, the erectile response to SIN-1 was superior in 8, comparable in 29 and inferior in 3 patients. Our preliminary data suggest a possible role of SIN-1 for the treatment of erectile dysfunction. The absence of prolonged erections by its spontaneous intracavernous decomposition, a maximal smooth muscle relaxation by a receptor independent action and its low cost indicate its potential to become a standard drug for intracavernous pharmacotherapy. **Key-words :** erectile dysfunction, auto-injection therapy, EDRF, nitric oxyde Linsidomine. **Andrologie, 1991, 1 : 83-84.**

Le muscle lisse cavernoux situé dans la paroi des artères et des espaces sinusoides joue un rôle capital dans l'érection. Sa relaxation diminue les résistances périphériques, permet le remplissage des sinus cavernoux et réduit le drainage veineux (2,13). Le facteur relaxant d'origine endothéliale (EDRF) joue un rôle physiologique important dans la relaxation des muscles lisses vasculaires. On pense généralement que c'est le monoxyde d'azote (NO) ou un composé contenant du NO et synthétisé à partir de la L-Arginine, qui rend compte de l'activité biologique de l'EDRF

(3,5,6,10). Récemment des études in vitro faites sur le pénis du lapin et de l'homme (7,8,10,12) ont montré que le NO, ou un composé en contenant et probablement libéré par des nerfs, jouent un rôle dans la régulation du tonus du muscle lisse cavernoux. In vivo, des études faites chez le lapin sont également en faveur d'un rôle de la voie L-Arginine-NO dans le contrôle de l'érection (9).

Il paraissait donc intéressant de tester l'injection intracaverneuse d'un donneur de NO dans le traitement de l'impuissance. Ce type d'injection devrait induire un effet plus proche de la physiologie que les injections de Papavérine ou de Prostaglandine E1. Nous présentons ici nos résultats préliminaires de l'administration intracaverneuse du donneur de NO Linsidomine (SIN-1). Le SIN-1 est le métabolite actif de la Molsidomine (14), drogue anti-angineuse dont on pense qu'elle libère du NO (donneur de NO), par un processus non enzymatique.

## MATERIEL ET METHODES

Du chlorhydrate de Linsidomine (SIN-1, COR-SAVAL intracoronaire\*, HOECHST) a été injecté par voie intracaverneuse à 40 impuissants. Préalablement ces patients avaient bénéficié d'un bilan étiologique complet incluant une étude des antécédents et de l'histoire clinique, un examen clinique, une évaluation par un psychologue, des dosages sanguins, un phar-maco-Döppler, une évaluation de l'activité électrique des corps cavernoux (SPACE, 16) et une injection intracaverneuse standardisée (15). Lorsqu'il y avait lieu une phar-maco-artériographie ou une phar-maco-cavernosométrie avaient également été faites.

Pour tester la réponse aux injections intracaverneuses (15), le patient reçut d'abord 0.2 ml d'un mélange standardisé de 15 mg/ml de Papavérine + 0.5 mg/ml de Phentolamine. En fonction de la réponse, la dose fut augmentée jusqu'à un maximum de 3 ml. Les injections furent espacées d'au moins 24h afin que les résultats puissent être comparés, et il fut demandé aux patients de ne pas associer de stimulation psychique ou réflexe. En ce qui concerne les injections de SIN-1, l'étude fut approuvée par le Comité d'Ethique de l'Université. Avant l'injection, tous les patients reçurent une information complète au sujet de l'étude et des effets indésirables possibles, et, signèrent un consentement éclairé. L'indication officielle du SIN-1 est les spasmes coronaires et la coronarographie. La dose recommandée par le fabricant est de 0.4 à 1 mg. Afin de déterminer la dose thérapeutique minimale, nous avons injecté 0.1 mg chez 2 patients, 0.2 chez 2 et 0.5 chez 2 autres. Mais, du fait que le but principal de l'étude était d'évaluer d'éventuels effets indésirables (principalement douleurs, érection prolongée et effets indésirables systémiques), tous les patients, y compris les 6 précédents, ont reçu une injection de 1 mg. Neuf ont également reçu 2 mg dans la mesure où 1 mg n'induisait qu'une érection insuffisante.

La réponse locale au SIN-1 fut évaluée par inspection et palpation du pénis. La réponse érectile fut classée en 6 stades. Une étude des 4 artères péniennes au Döppler bi-directionnel fut faite lors des 6 injections de 0.1 à 0.5 mg. Chez les 8 premiers patients, nous avons également monitorisé de façon étroite le rythme cardiaque et la pression artérielle. Tous les patients ont été testés en position allongée.

## RESULTATS

Aux doses injectées, le SIN-1 induisit une réponse érectile dans tous les cas : avec 0.1 mg, une intumescence modérée, sans rigidité, après en moyenne 15 mn, et durant 45 mn dans les deux cas. Le Döppler montra une augmentation significative de l'afflux artériel pendant en moyenne 85 mn. Avec 0.2 mg, érection de rigidité presque complète pendant 40 mn chez les 2 patients, et augmentation significative du flux artériel pendant 135 mn. Avec 0.5 mg, rigidité complète pendant 40 mn chez un patient et intumescence complète avec rigidité partielle chez l'autre. L'augmentation de l'afflux artériel dura en moyenne 150 mn.

Dans 19 cas sur 40, l'injection de 1 mg induisit une rigidité complète, dans 14 cas survint une rigidité partielle, et chez les 7 derniers une intumescence complète sans rigidité. Aucun effet secondaire ne fut observé. Dans les 9 cas ayant reçu 2 mg, une rigidité presque complète fut obtenue 4 fois, tandis que les 5 autres eurent une réponse identique à celle à 1 mg.

Nous avons comparé la rigidité maximale après SIN-1 à celle obtenue après association Papavérine-Phentolamine. Elle fut supérieure avec SIN-1 8 fois sur 40 (20%), comparable 29 fois sur 40 (73%), et inférieure 3 fois (7%). Chez 4 patients présentant une réponse érectile insuffisante aux doses maximales de Papavérine (45 mg) + Phentolamine (1.5 mg), de Prostaglandine E1 (40 µg) et de l'association PGE1 (10 µg) + Calcitonin Gene Regulating Peptide (5 µg), 2 mg de SIN-1 induisirent une érection presque complète 2 fois, la rigidité se complétant après stimulation complémentaire. Ces cas sont maintenant en auto-injections de SIN-1.

Le SIN-1 fut injecté à la dose de 1 mg chez 4 patients présentant des érections prolongées après des doses relativement faibles de l'association Papavérine-Phentolamine. Trois avaient des érections d'en moyenne 3h1/2 avec 0.33 ml (5 mg de Papavérine + 0.16 mg de Phentolamine), et le

4ème avait présenté plusieurs érections prolongées d'environ 40h après seulement 20 mg de Papavérine. Dans les 4 cas, le SIN-1 induisit une rigidité complète pendant seulement 45 à 90 mn (en moyenne 68 mn).

## DISCUSSION

Notre étude montre que l'injection intracaverneuse de SIN-1 induit une réponse érectile dose-dépendante. Cet effet est lié à une augmentation considérable de l'afflux artériel (selon nos études Döppler), et à une relaxation de la musculature lisse caverneuse (selon la réduction de l'activité électrique des corps caverneux en SPACE). Cette relaxation de la musculature lisse a également été observée in vitro après administration de SIN-1 dans un bain contenant des bandelettes de tissu érectile (7,8,10,12).

L'effet du SIN-1 est comparable à celui de l'association Papavérine-Phentolamine en ce qui concerne la réponse érectile maximale. Il est par contre inférieur en ce qui concerne la durée de l'érection. Ceci s'explique par le mode d'action différent des deux drogues : la durée de l'action du SIN-1 est limitée par sa demi-vie courte, d'environ 20 mn, et par la destruction spontanée du SIN-1, ainsi que par la métabolisation immédiate du NO dans le tissu érectile, ce qui devrait éviter les érections prolongées. Par contre, la Papavérine est dégradée dans le foie, d'où risque de priapisme plus important. En ce qui concerne les mécanismes d'action, ceux de l'association Papavérine-Phentolamine sont complexes, et incluent probablement d'autres effets que l'effet inhibiteur de la Papavérine sur la phosphodiesterase et l'effet de blocage des récepteurs alpha-adrénergiques de la phentolamine. On pense que sur le SIN-1 libère du NO par un mécanisme non enzymatique, lequel NO, à son tour, stimule la Guanyl-Cyclase, d'où augmentation de la concentration intra-cellulaire de monophosphate cyclique de Guanosine (cGMP). Le SIN-1 hyperpolarise également la membrane cellulaire en influençant la pompe Na + /K +, ce qui rend la cellule musculaire lisse moins sensible à la contraction médiée par le système adrénérique. De façon générale, les effets du SIN-1, comme ceux de l'association, ne nécessitent pas l'activation de récepteurs membranaires spécifiques, et ne requièrent donc pas un endothélium intact. Par contre, la PGE1 ne peut agir que par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents sur la surface cellulaire, lesquels sont diminués dans certaines maladies comme le diabète ou l'hypertension (4). Le SIN-1 pourrait donc être plus efficace que la Prostaglandine dans les maladies correspondantes.

En ce qui concerne les effets indésirables locaux, nous n'avons pas observé de douleurs après SIN-1, que ce soit lors de l'injection ou pendant l'érection. On observe par contre des douleurs d'intensité variable jusque chez 40% des patients après injection de PGE1 (11). La plupart des patients signalent également une sensation douloureuse, nettement plus faible, après injection de Papavérine. Cet effet local de la Papavérine semble lié au pH acide de la solution (pH=3.4), tandis que les douleurs de la Prostaglandine sem-

blent un effet propre à la molécule elle-même. Cette absence de douleur est un avantage du SIN-1 sur les drogues utilisées jusqu'à présent.

L'effet indésirable le plus dangereux est l'érection prolongée, fréquente après Papavérine, surtout au début de son utilisation, moins fréquente avec la PGE1 (11). La décomposition spontanée du SIN-1 et la métabolisation immédiate du NO dans le tissu érectile devraient éviter ce risque. Cette hypothèse tend à être supportée par les résultats obtenus chez nos 4 patients qui présentaient des érections prolongées après Papavérine + Phentolamine, et n'ont eu que des érections d'en moyenne 1h après SIN-1.

En ce qui concerne les effets locaux chroniques, la Papavérine expose à un risque non négligeable de fibrose, ce qui a été démontré chez l'homme (11) et chez l'animal (1). Le risque fibrotique semble beaucoup moindre avec la PGE1 (1,11). Il n'existe pas de données permettant d'évaluer ce risque en ce qui concerne le SIN-1.

Enfin, puisque le coût du traitement a une importance croissante dans tous les pays, il faut souligner que le coût du traitement SIN-1 est également intéressant. En Allemagne, le prix d'une ampoule de 1 mg est approximativement le même que celui d'une ampoule de Papavérine, et approximativement 1/5ème du prix de 20 µg de PGE1.

En conclusion, l'injection intracaverneuse de SIN-1 semble une alternative intéressante pour les injections intracaverneuses. Son efficacité, sa sécurité d'emploi, et son prix modeste font qu'elle deviendra peut-être la drogue standard pour le traitement de l'impuissance par auto-injections.

## REFERENCES

- 1 - Aboseif S.R., Breza J., Diederichs W., Bosch R., Benard F., Stief C.G., Lue T.F., Tanagho E.A. : Effect of chronic intracavernous injection of papaverine and prostaglandin E 1 on erectile tissue in monkeys. *J. Urol.* 1988, 139 : 257-259.
- 2 - de Groat W.C., Steers W.D. : Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. In *Contemporary management of impotence and infertility*, ed by Tanagho, E.A. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988
- 3 - de Tejada S.I., Blanco R., Goldstein I., Azadzi K., Morenas A., Krane R., Cohen R.A. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. *Am. J. Physiol.* 1989, 254 : 459-462.
- 4 - de Tejada I.S., Goldstein I., Azadzi K., Krane R., Cohen R. Impaired new neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New Engl. J. Med.*, 1989, 320 : 1025-1027
- 5 - Furchgott R.F. : Studies on endothelium dependant vasodilatation and the endothelium derived relaxing factor. *Acta Physiol. Scand.*, 1990, 139 : 257-265
- 6 - Furchgott R.F., Zawadzki J.V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond.)*, 1980 : 288 : 373-375
- 7 - Holmquist F., Hedlund H., Andersson K.E. Characterisation of inhibitory neurotransmission in the isolated corpus cavernosum from rabbit and man. In : Holquist F. : Nonadrenergic, noncholinergic mechanisms for contraction and relaxation of penile smooth muscle. Lund University Thesis 1991, pp 109-130

- 8 - Holmquist F., Hedlund H., Andersson K.E., L N-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol. Scand.*, 1991, 141 : 441-442
- 9 - Holmquist F., Stief C.G., Jonas U., Andersson K.E. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.* sous presse.
- 10 - Ignarro J.L. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived relaxing nitric oxide. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990, 30 : 535-537
- 11 - Jünemann K.P., Alken P., Pharmacotherapy of erectile dysfunction. *Int. J. Impotence Res.* 1989, 1 : 71-94
- 12 - Kim N., Azadzi K.M., Goldstein I., de Tejada S.I. : A nitric oxide-like factor mediates non-adrenergic non-cholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J. Clin. Invest.* 1991, 88 : 112-113
- 13 - Lue T.F., Takamura T., Schmidt R.A., Tanagho E.A. : Hemodynamics of erection in the monkey. *J. Urol.* 1983, 130 : 1237-1241
- 14 - Reden J. : Molsidomine, Blood Vessels. 1990, 27 : 282-294
- 15 - Stief C.G., Djamilian M., Schaebsdau F., Truss M., Schlick R., Abicht J., Allhoff E.P., Jonas U. Single potential analysis of cavernous electric activity. *World J. Urol.* 1990, 8 : 75-79
- 16 - Stief C.G., Bähren W., Gall H., Scherb W. Functional evaluation of penile hemodynamics. *J. Urol.* 1988, 139 : 734-737

**RESUME :** Des études récentes faites aussi bien in vitro que in vivo ont montré que le facteur relaxant d'origine endothéliale (EDRF) joue un rôle important dans l'érection. Dans la mesure où l'oxyde d'azote (NO) semble responsable des propriétés biologiques de l'EDRF, nous avons étudié l'effet d'une injection intracaverneuse d'un donneur de NO (Linsodimine ou SIN-1, CORSAVAL intracoronaire®). Pour préciser la dose thérapeutique, nous avons injecté de 0.1 à 1 mg chez 8 patients. Quarante patients, incluant 4 cas présentant des érections prolongées après dose faible de l'association Papavérine-Phentolamine, ont ensuite reçu 1 mg de SIN-1. L'injection a induit une réponse érectile dose-dépendante. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires locaux ou systémiques. Chez les cas qui présentaient des érections prolongées avec d'autres drogues vaso-actives, la durée moyenne d'érection fut de 68 mn. Nos résultats préliminaires suggèrent l'intérêt du SIN-1 pour le traitement de l'impuissance. Sa demi-vie courte, et sa destruction spontanée dans les corps caverneux, devraient éviter les érections prolongées. Le fait que son action ne soit pas dépendante d'un récepteur, ce qui devrait permettre une relaxation caverneuse maximale, et son prix modéré font également du SIN-1 une alternative attractive. **Mots-clés :** Impuissance, auto-injections, EDRF, oxyde d'azote, Linsodimine, **Andrologie**, 1191, 1 : 83-84.