

# Place de la prostaglandine E1 intra urétrale dans le traitement de l'impuissance érectile

E. AMAR

17 avenue Victor Hugo, 75016 Paris

## RESUME

**La place de l'asprostadil intra-urétral (Muse) dans le traitement de l'insuffisance érectile reste maintenant à définir depuis l'avènement des thérapeutiques per os et en particulier bien sûr le Sildenafil. L'alprostadil intra-urétral est un traitement local efficace de l'insuffisance érectile dans environ 35 à 40 % des cas. Les études comparatives avec les injections intra-caverneuses et le sildenafil sont en faveur de ces derniers mais le Muse conserve des indications et doit rester une arme dans l'arsenal thérapeutique en particulier dans les contre-indications du sildenafil et les cas de refus des injections intra-caverneuses.**

**Mots-Clés :** *Insuffisance érectile ; Alprostadil intra-urétral ; Prostaglandine E1 ; injections intra-caverneuses ; Sildenafil ; Etude comparative.*

## I. INTRODUCTION

La PROSTAGLANDINE E1 sous forme d'ALPROSTADIL a été proposée en 1986 par ADAIKAN et ISHII [1-7] pour le traitement par injections intra-caverneuses. En 1994, Padma-Nathan et collègues ont pour la première fois introduit l'application intra-urétrale sous

forme de MUSE [10] (medicated urethral system for erection). Ce produit fut commercialisé en décembre 1996 aux USA et a connu une popularité grandissante jusqu'à ce que deux facteurs interviennent : d'une part les résultats un peu décevants de la pratique quotidienne et d'autre part la sortie du Sildenafil (VIAGRA\*) en mai 1998 aux USA et en septembre 1998 en Europe.

### *Nous allons donc*

- 1) faire un rappel sur l'action de la PGE1
- 2) Etudier l'originalité de la voie intra-urétrale.
- 3) Rapporter les résultats de l'étude américaine et européenne d'investigation à 3 mois et à un an.
- 4) Etudier les résultats critiques publiés dans la littérature.
- 5) Expliquer les possibilités éventuelles d'amélioration du système MUSE.
- 6) Rapporter les quelques études comparatives avec le traitement par injections intra-caverneuses et par le Sildenafil.
- 7) Dégager la place actuelle et future du système MUSE dans le traitement de l'insuffisance érectile.

## II. ACTION PHARMACOLOGIQUE DE LA PGE1 (ALPROSTADIL)

### 4 mécanismes sont mis en jeu :

- 1) Stimulation de l'Adénylate Cyclase avec accumulation intra-cellulaire de l'AMP cyclique et aussi diminution du Calcium intra-cellulaire.
  - 2) Stimulation directe des maxi canaux potassiques entraînant une hyper-polarisation.
  - 3) Inhibition de la sécrétion d'adrénaline par l'intermédiaire des récepteurs pré-synaptiques des alpha 1 adrénorécepteurs, entraînant une diminution du tonus adrénergique.
  - 4) Suppression de sécrétion d'Angiotensine II.
- Chacun de ces différents effets pharmacologiques contribue à la relaxation du muscle lisse caverneux.

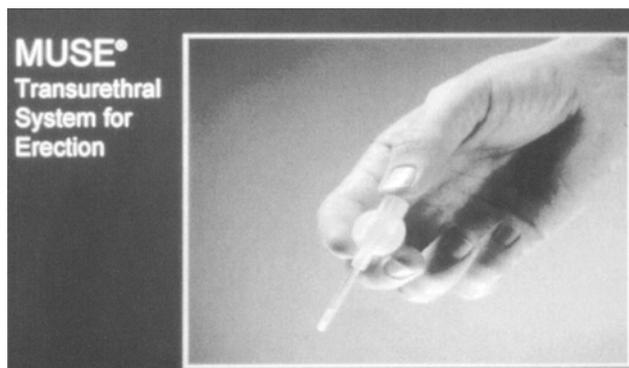
## III. LA VOIE INTRA-URETRALE (MUSE)

### A. PHARMACOLOGIE

1. Le MUSE est résorbé rapidement et de façon efficace au niveau de l'urètre de l'homme : 80 % d'une dose de 1 000 mcg sont résorbés au bout de 100 minutes.
2. Les pics plasmatiques de PGE1 se situent autour de 11,4 picogrammes par millilitre après l'administration de 1 000 mcg de MUSE, taux très faible à la limite de la détection dans le sang périphérique.
3. Dans l'éjaculat, l'augmentation moyenne de la quantité totale de PGE1 est de 123 mcg en moyenne après administration de 1 000 mcg, soit une augmentation inférieure à la variabilité normale intra-individuelle des taux de prostaglandine totale [6].
4. Absence d'incidence in vitro sur la mobilité, la vitalité et la structure de la membrane des spermatozoïdes.

### B. PRESENTATION

Le système se présente sous forme d'une canule prête à l'emploi stérile, avec un poussoir d'activation aisée avec deux doigts, l'alprostadil étant sous la forme d'un petit implant de cire solide de 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg ou 1 000 mcg (cf photo).



Le produit doit être conservé entre 4 et 8° en emballage individuel mais peut être conservé à une température inférieure à 30° jusqu'à 14 jours.

### C. ADMINISTRATION

Il faut bien respecter le mode d'emploi et la titration doit toujours être faite au cabinet du médecin en présence de celui-ci.

Plusieurs considérations pratiques sont indispensables :

- 1) Uriner avant l'administration du produit.
- 2) Tenir le pénis le plus allongé possible et vers le haut de façon à ce qu'il soit droit au moment de l'introduction de la canule dans son axe.
- 3) Après l'administration du MUSE, il faut masser le pénis en le roulant entre deux mains vers le haut pendant 10 secondes et rester en position debout ou mieux en marchant pendant 10 à 15 minutes. On peut s'aider de sérum physiologique stérile à mettre sur la canule pour faciliter son introduction.

## IV. RESULTATS DE L'ETUDE EUROPEENNE ET AMERICAINE A UN AN

L'étude européenne a porté sur 249 patients qui ont été testés au cabinet, obtenant 64 % de succès.

A trois mois, 159 patients ont continué l'étude avec 74 % de succès et enfin à un an, 106 patients ont complété l'étude avec 55 % de succès ce qui correspond à un an à 35,2 % des patients entrés dans l'étude qui continuent le traitement et qui sont satisfaits [16, 17] (tableau 1).

Dans l'étude US [11], 1511 patients ont été traités au cabinet avec 66 % de succès et à trois mois, 996 patients avec 64,9 % de succès, ce qui donne à un an environ 40 % des patients inclus dans l'étude US, utilisant le MUSE avec succès et 72 % des applications du système sont efficaces.

La tolérance du MUSE qui a été étudiée sur l'ensemble des études, c'est à dire 2591 patients [7].

968 patients ont complété l'étude à 6 mois.

581 l'étude à 12 mois.

211 l'étude à 18 mois.

90 l'étude à 24 mois.

**On obtient :**

29 % douleurs pénienues modérées.

5 % urétrorragies minimales.

2 % vertiges

1,4 % fibrose.

<0,1 % priapisme

0 % rétrécissement urétral.

1,4 % infection urinaire.

**V. ETUDE CRITIQUE DES RESULTATS DE LA LITTERATURE**

Plusieurs séries ont été publiées avec des résultats variables :

**1. L'étude de la Mayo-Clinic** sur 442 patients par les Docteurs GETTMAN et coll. [5].

Les patients ont été répartis comme suit :

35 % après prostatectomie radicale.

33 % d'étiologie artérielle.

10 % de diabétiques.

Les résultats obtenus sont donc de 51 % de réponses positives avec 42 % de patients qui continuent le traitement à domicile (avec la dose de 1 000 mcg). Les effets secondaires à domicile sont de 57,5 % de brûlures urétrales, ce qui conduit 10 % des patients à abandonner le système à cause des effets secondaires. On obtient donc 38 % de patients satisfaits interrogés par questionnaire. Il faut noter que les douleurs urétrales les plus minimales ont été colligées par les auteurs ce qui explique le chiffre important.

**2. WERTHMAN ET COLL [15]**

Sur 100 patients qui avaient été auparavant traités en injections intra-caverneuses pour leur dysfonction érectile, on obtient 7 % d'érection rigide 5/5 avec le MUSE et 30 % d'érections 4/5, soit 37 % de succès contre respectivement 49 % d'érections 5/5 et 40 % d'érections 4/5 avec les injections intra-caverneuses, soit 89 % de succès, ce qui montre la grande différence d'efficacité.

**Tableau 1 : Etude européenne**

	<b>AU CABINET</b>	<b>3 MOIS</b>	<b>1 AN</b>
<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>	249	159	106
Traitement complété avec succès (%)	64 %	74 %	55 %
Traitement interrompu :			
Effets secondaires	4 %	3 %	8 %
Absence d'efficacité	27 %	2 %	24 %

### 3. FULGHAM et coll [3]

Sur 115 patients, obtient 27 % de patients ayant une rigidité suffisante pour la pénétration.

### 4. GALEA et coll.

Sur 107 patients avec 3 mois de follow up, avec le système MUSE.

*Les résultats sont les suivants :*

6,5 % d'érection 5/5

72 % érection partielle

20 % d'échecs.

Au bout de trois mois, seuls 24 % des patients sont satisfaits du système MUSE.

### 5. PORST et coll [13]

103 patients sont traités avec MUSE :

Erections 5/5 : 10 %

Erections 4/5 : 33 %,

Soit 43 % de succès.

## VI. LES POSSIBILITES D'AMELIORATION DU SYSTEME MUSE

*Deux voies de recherches sont en cours.*

1) L'adjonction d'un alpha-bloquant qui est la PRAZOSIN associée à l'ALPROSTADIL : Il s'agit du système ALIBRA.

2) L'utilisation d'un garrot élastique l'ACTIS

#### 1. Le système ALIBRA.

Les résultats de l'étude du groupe ALPROSTADIL-PRAZOSIN-STUDY GROUP [13], sur 394 patients qui ont reçu une titration de MUSE seul ou d'ALIBRA en comparaison de 125 à 1 000 mcg d'ALPROSTADIL et de 250 à 1 000 mcg de PRAZOSIN. Les résultats donnent 70 % d'érection 4/5 ou 5/5 en résultats globaux, le système ALIBRA étant un succès chez 23 % des patients qui avait été un échec avec le système MUSE seul (89 / 394 patients).

#### 2. Le système ACTIS

LEWIS et Coll [9] ont étudié 160 patients qui utilisent l'ACTIS pendant 10 minutes après

l'application du MUSE. Il s'agit d'un petit garrot élastique très original, une sorte de lasso que le patient peut mettre très facilement à la racine de la verge.

On obtient alors avec ce système 64 % de succès globaux avec le MUSE contre 43 % qui avaient été obtenus dans l'étude US avec le MUSE seul. Donc amélioration des résultats selon les investigateurs.

## VII. COMPARAISON INJECTIONS INTRA-CAVERNEUSE ET MUSE

Plusieurs études comparatives ont été publiées dans la littérature.

### 1. PORST et coll [12]

103 patients ont été étudiés, obtenant 43 % de réponses positives au MUSE, contre 70 % de réponses positives aux injections intra-caverneuses de prostaglandine E.1.

Il existe surtout ce qui est notable une différence de la qualité de l'érection. En effet, on obtient 10 % d'érections rigides 5/5 avec MUSE contre 48 % avec les injections intra-caverneuses et 33 % d'érections 4/5 avec le MUSE contre 22 % d'érections 4/5 avec l'injection intra-caverneuse de prostaglandine E.1.

Indéniablement l'efficacité des injections intra-caverneuses de PGE 1 est meilleure et de plus la rigidité est de meilleure qualité.

### 2. GHAZI et colls [4]

font tester les injections intra-caverneuses et le MUSE à 125 patients pendant 15 jours à domicile. Les résultats sont là aussi parlants avec 79 % de succès pour les injections intra-caverneuses de PGE 1 contre 48 % pour le MUSE.

Mais il faut noter néanmoins que 89 % des patients considèrent l'application du MUSE beaucoup plus facile que les injections intra-caverneuses.

3. Une étude de la littérature par méta-analyse par FLYNN et coll [2] a retrouvé 70 % d'érections suffisantes pour la pénétration en résultat global pour les injections intra-caverneuses, contre 45 % pour le MUSE.

Les effets secondaires étant en moyenne de 20% de douleurs pour le MUSE et les injections intra-caverneuses avec en plus 5 % d'urétrorragies pour le MUSE.

**4. Enfin l'étude de MONTORSI et coll** est intéressante pour exprimer la meilleure acceptabilité du MUSE par rapport aux injections intra-caverneuses et qui est somme toute un avantage indéniable du MUSE.

50 patients visionnent une cassette vidéo montrant l'injection intra-caverneuse de PGE 1 avec auto-injecteur et l'insertion du MUSE.

70 % trouvent le MUSE moins invasif que les injections intra-caverneuses.

20 % trouvent que cela est équivalent.

10 % trouvent que le MUSE est plus invasif que les injections intra-caverneuses.

Ceci bien sûr ne remet nullement en cause la meilleure efficacité des injections intra-caverneuses puisque les résultats donnés dans cette étude par MONTORSI sont les suivants :

40 % des patients ont une érection 5/5 avec le MUSE contre 80 % avec les injections intra-caverneuses.

**En résumé on peut dans le tableau ci-dessous colliger les avantages et les inconvénients du MUSE et des injections intra-caverneuses (tableau 2).**

### VIII. COMPARAISON MUSE ET SILDENAFIL

La seule étude très documentée a été rapportée par STIEF et coll [14] au congrès mondial d'Amsterdam en 1998.

46 patients ont été inclus avec 3 critères :

- 1) Pas d'étiologie psychogène.
- 2) Un test intra-caverneux à la PGE 1 positif de 2,5 mcg à 20 mcg.
- 3) Pas de contre indication au MUSE et au SILDENAFIL (VIAGRA), ce qui introduit bien sûr un biais.

Les patients sont testés par injections intra-caverneuses d'abord par un test, puis une titration est faite pour le MUSE et le VIAGRA et les patients vont utiliser successivement ensuite le MUSE et le VIAGRA à domicile avec un dosage adapté.

24 % ont une réponse positive au MUSE et au SILDENAFIL.

**Tableau 2 : Comparaison entre MUSE et IIC de PGE 1**

	MUSE	IIC (PGE 1)
ACCEPTABILITE	MEILLEURE	MOINS BONNE
PRESENTATION	PLUS SIMPLE	PLUS COMPLIQUEE
SUCCES (%)	30 % à 50%	65 % à 85 %
SUCCES EN CAS DE PROSTATECTOMIE RADICALE (%)	ENVIRON 50 %	ENVIRON 70 %
ABANDON	35 à 40 % à un an	50 % à un an
FIBROSE %	< 1 %	6 - 7 % (PGE1)
ERECTION PROLONGEE	< 0,5 %	< 2 %
TOLERANCE	BRULURES URETRALES ENVIRON 20-30 %	DOULEURS PENIENNES 35 % DOULEURS

48 % ont une réponse positive au SILDENAFIL, et négative au MUSE..

15 % ont une réponse positive au MUSE et négative au VIAGRA.

13 % ont une réponse négative au MUSE et au VIAGRA.

Au total la réponse positive avec succès pour le MUSE est de 39 %, contre 72 % au SILDENAFIL.

En résumé, le tableau ci-dessous reprend les différents avantages et inconvénients du MUSE et du SILDENAFIL (tableau 3).

**IX. QUELLES INDICATIONS VA-T-IL RESTER POUR PROPOSER LE MUSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE ERECTILE.**

Le MUSE devrait être commercialisé en France aux alentours de février 1999 et on peut ainsi résumer les possibles indications de ce traitement dans l'insuffisance érectile.

1) Les contres indications connues et formelles

du Sildenafil.

2) Les populations à haut risque (coronariens ou diabétiques) où le choix du patient et du clinicien ne se portera pas sur le VIAGRA.

3) Les patients plus âgés qui refusent les injections intra-caverneuses préférant se contenter d'érections moins rigides.

4) Les prostatectomisés où l'on pourrait utiliser le MUSE en post-opératoire immédiat en balance avec les injections intra-caverneuses.

5) Les patients qui abandonnent provisoirement ou définitivement les injections intra-caverneuses en raison de la survenue de fibrose due à ces injections et qui ne peuvent pas bénéficier du Sildenafil.

6) Les maladies de La Peyronie peu invalidante après échec du Sildenafil.

7) Les très rares cas de " sauvetage " de prothèses insuffisamment efficaces ou explantées en utilisant le MUSE seul ou en association à un autre système par exemple le VACUUM.

8) Les cas où l'on recherche une turgescence du gland.

**Tableau 3 : Comparaison entre MUSE et Sildénatif**

	MUSE	VIAGRA
ACCEPTABILITE	MOINS BONNE	MEILLEURE ++
PRESENTATION	MOINS BONNE	MEILLEURE ++
DELAI D'ACTION	15 à 30 minutes ++	1 h à 3 h
SUCCESSION %	30 à 60 %	40 % à 80 %
SUCCESSION EN CAS DE PR (%)	environ 50 %	< 40 %
ABANDON %	35 % en un an	FAIBLE
FIBROSE %	< 1 %	0 ?
ERECTION PROLONGEE	< 0,5 %	< 0,1 %
TOLERANCE	BRULURES URETRALES ENVIRON 35 %	CEPHALEES : 15 % BOUFFEES CHALEUR : 10 % DYSPEPSIE : 6 %
CONTRE INDICATION	1 - STENOSE DU MEAT URETRAL ASS. MEDICAMENTEUSE 2 - PROBLEME AGE PARTENAIRE.	PRISE DE DERIVES NITRES  Pb DES CORONARIENS ??

## X. CONCLUSION

Le système MUSE est une alternative efficace dans le traitement de la dysfonction érectile, il garde une place dans l'arsenal thérapeutique du clinicien avec environ 35 à 40 % de succès attendu. Il est évident que sa place s'est trouvée réduite depuis l'apparition du Sildenafil qui est et sera première ligne thérapeutique de l'insuffisance érectile avec une très grande efficacité.

Le MUSE demeure nettement moins efficace que les injections intra-caverneuses pour ce qui est des traitements locaux mais son acceptabilité est meilleure.

## REFERENCES

1. ADAIKAN PG, KOTTEGODA SR, RATNAM SS. A possible role for prostaglandin E, in human penile erection. In : Abstract book Second World Meeting on Impotence, Prague 1986, Abs. 2.6.
2. FLYNN T.N, GUEST J.F. Intra corporeal and transurethral. Application of alprostadil : A review of literature. Int. J.Impot. Res.1998, 10, Suppl 3, S 47.
3. FULGHAM P.F, COCHRAN J.S, DENMAN J.L and al : Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in an urology practice setting. J.Urol.1998 160,6, 2041 - 6.
4. GHAZI S.A, ALMELIGY A. Transurethral alprostadil and the prostaglandin E1 intra-corporal injection in the treatment of erectile dysfunction : A comparative study. Int.J.Impot. Res.1998, 10, Suppl 3, S 13.
5. GETTMAN M.T, NIENOW D.A, PATTERSON D.E and al : Muse therapy for male sexual dysfunction. In 454 consecutive patients : subjective and objective results at initial evaluation at dose titration. Int J. Impot. Res. 1998,10 (Suppl3), S 552.
6. HELLSTROM W.J.G, SIKKA S.C, WANG R and al : Does transurethral alprostadil affect the concentration of prostaglandins in the human ejaculate or the viability and motility of human sperm ? Int. J Androl.1997, 20(suppl1) : 104.
7. ISHII N, WATANABE H, IRISAWA C, KIKUCHI Y. Therapeutic trial with prostaglandin E1 for organic impotence. In : Abstract Book Second World Meeting on Impotence , Prague 1986, Abs. 11.2
8. LABASKY R.C, SPIVACK A.P and al : Transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction : Two-year safety update. J. Urol. 1998, 159,5 (suppl)-235
9. LEWIS RW, WELDON K, NEMO K. Combined use of transurethral alprostadil and adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction , results from a multicenter trial. Int.J.Impot. Res.1998,10, suppl 3, S49.
10. PADMA-NATHAN H ET AL. Hemodynamic effects of intraurethral alprostadil : The medicated Urethral System for Erection (MUSE\*). J Urol 1994, 151 :345 A : 469.
11. PADMA-NATHAN H., HELLSTROM W.J.G, KAISER F.E and al : Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. New-Engl. J.Med 1997 : 336 : 1-7.
12. PETERSON C.A, BENNETT A.H, HELLSTROM W.J.G and al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil-prazosin combinations. J.Urol 1998, 159, 1523-1528.
13. PORST H. Transurethral alprostadil with Muse V.S intra-cavernous alprostadil. A comparative study in 100 patients with erectile dysfunction. Int. J.Impot. Res.1997,9,187-192.
14. STIEF C.G, MESCHI M., SCHULTHEISS D. Efficacy and acceptance of intra-cavernous versus intra-urethral PGE1 versus sildenafil. Int. J.Impot.Res.1998, 10, Suppl 3, S 46.
15. WERTHMAN P., RAJFER J. Muse therapy : Preliminary clinical observations. Urology 1997, 50 (5) : 809-11
16. WILLIAMS G, ABOU C.C, AMAR E.T and al : Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. Brit J.Urol 1998,81,889-894.
17. WILLIAMS G, ABOU C.C, AMAR E.T and al : The effect of transurethral alprostadil on the quality of life of men with erectile dysfunction and their partners. Brit. J. Urol 1998, 82, 847-854.

## ABSTRACT

**What is the place left for transurethral alprostadil in the treatment of erectile dysfunction ?**

**E. AMAR**

**Transurethral alprostadil (Muse) is an effective and safe treatment of erectile dysfunction. Nevertheless, the result after its exit on the US market two years ago were not as good as the investigational studies which claimed around 60 % of success rate. In the literature success rate were between 35 % and 40 % all together. The Muse had a better acceptance than the intra-cavernous injection despite a lower success rate (40 % v.s 75 %). Since Sildenafil came on the market, it seems that**

**the place of Muse is reduced because comparative studies give better results for Sildenafil than Muse (70 % v.s 40 %) and of course with a better acceptance. Nevertheless there are absolute and relative counter-indications to the Sildenafil which could benefit to the treatment by Muse.**

**All the comparative studies, IIC, v.s Muse and sildenafil v.s Muse will be studied in this article.**

**In conclusion Muse should be used as an alternative and should remain an effective tool that must be available to all physicians dealing with erectile dysfunction, perhaps using new formula with a combination of alprostadil with an alpha-blocker.**

***Key-Words : Erectile dysfunction – transurethral alprostadil – intra-cavernous injection – Sildenafil – comparative study – Prostaglandine E1.***