

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DE L'ERECTION APRES PROSTATECTOMIE RADICALE

Docteur René Yiou

Assistant Hospitalo-Universitaire
Service d'Urologie
CHU Henri Mondor
51, av. du Mal de Lattre de Tassigny.
94010 Créteil, France
Tel: 01.49.81.25.59 Fax: 01.49.81.25.52

Physiologie de l'érection

La pénis est constitué de trois formations érectiles : les deux corps caverneux et le corps spongieux entourés chacun d'une membrane inextensible : l'albuginée. Le corps spongieux entoure l'urètre qui est le canal d'évacuation de l'urine et du sperme. Il se poursuit par un renflement distal : le gland. Les corps caverneux sont constitués d'un tissu conjonctivo-musculaire organisé en travées délimitant de petites alvéoles tapissées de cellules endothéliales : les cavernes ou espaces sinusoïdes. A l'état de flaccidité pénienne, ces espaces sont normalement fermés en raison de la présence de cellules musculaires lisses qui les entourent et qui exercent un tonus permanent. Lors de l'érection, les cellules musculaires lisses péniennes se relâchent déclenchant ainsi l'ouverture de ces espaces sinusoïdes qui se gorgent de sang. L'afflux sanguin provenant des artères hélicines entraîne un gonflement du pénis ou tumescence.

Le tissu érectile est entouré d'une membrane résistante et peu extensible, l'albuginée, qui joue un rôle important dans le passage de la tumescence à la rigidité. Lors de la tumescence pénienne, l'augmentation de volume des espaces sinusoïdes par remplissage sanguin entraîne une compression du réseau veineux situé sous l'albuginée avec arrêt du retour veineux et rigidification de la verge. La contraction des muscles ischiocaverneux et bulbocaverneux augmente encore cette rigidité.

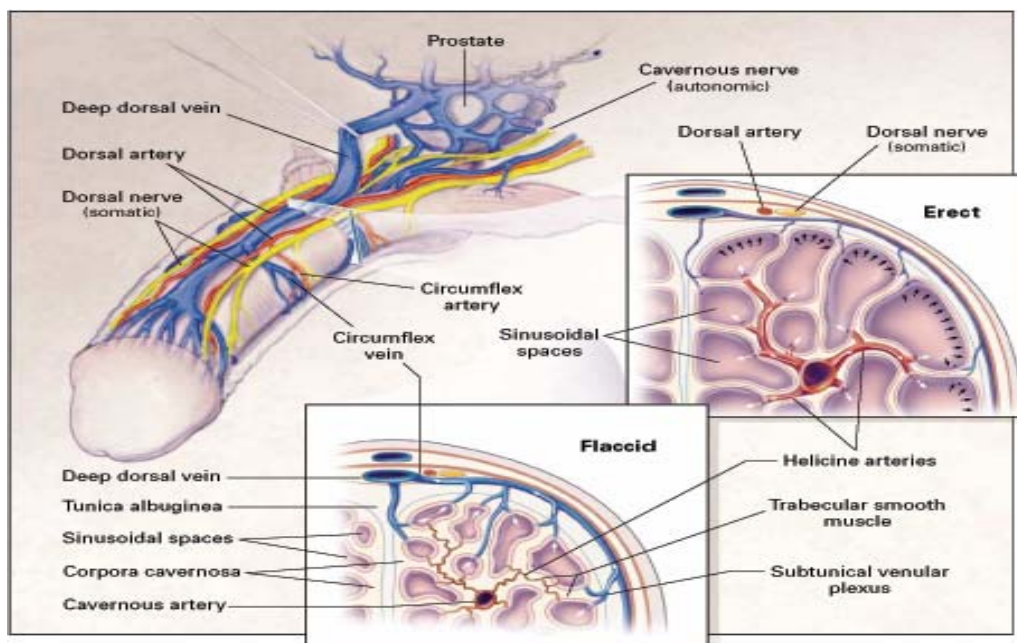
L'érection peut donc être assimilée à un phénomène vasculo-nerveux complexe comparable à une éponge active.

La commande des cellules musculaires lisses est assurée par le système nerveux végétatif pelvien (nerfs sympathiques et parasympathiques). Le déclenchement de l'érection par relaxation des cellules musculaires lisses péniennes est sous la dépendance des fibres nerveuses parasympathiques. Les centres médullaires de l'érection sont situés au niveau de la moelle épinière sacrée (S2, S3, S4). Le tonus sympathique est responsable de l'état de flaccidité de base en induisant la contraction des cellules musculaires lisses. L'essentiel des nerfs végétatifs péniens est véhiculé par les nerfs caverneux qui naissent des plexus hypogastriques et longent les faces latérales de la prostate avant de gagner la racine de la verge.

Les neuromédiateurs produits par les terminaisons nerveuses régulent du tonus musculaire lisse caverneux en modifiant la concentration de calcium intracellulaire. Ces mouvements du

calcium intracellulaire font intervenir l'AMP cyclique et la GMP cyclique. Le monoxyde d'azote (NO) synthétisé par les fibres nerveuses parasympathiques ou d'endothélium des espaces sinusoides augmente la concentration intracellulaire de la GMP cyclique et favorise donc l'érection. La GMP cyclique est inactivée par une phosphodiesterase de type V. Les médicaments inhibiteurs des phosphodiesterase (ex : Viagra ®) ont donc une action facilitatrice de l'érection. A l'opposé, les médiateurs synthétisés par le système sympathique sont à l'origine d'une contraction des fibres musculaires lisses et donc de la détumescence. En résumé, trois phénomènes se succèdent au cours de l'érection:

- relaxation du tissu érectile.
- vasodilatation et augmentation du débit artériel.
- blocage du retour veineux sous l'albuginée.



Anatomie du pénis (d'après Lue, New England Journal of Medicine, 2000).

Cavernous nerve : nerfs caverneux. *Tunica albuginea* : albuginée. *Sinusoidal spaces* : espaces sinusoides. *Helicine arteries* : artères hélicines. *Corpora cavernosa* : corps caverneux.

Physiopathologie de la dysfonction érectile après prostatectomie radicale

La dysfonction érectile (DE) est une séquelle fréquente de la chirurgie du cancer de la prostate. Elle a été classiquement attribuée à une lésion des bandelettes nerveuses végétatives (nerfs caverneux) destinées aux formations érectiles péniennes. Ces éléments nerveux sont accolés aux faces latérales de la prostate et sont donc susceptibles d'être endommagés lors de l'ablation d'une prostate cancéreuse. Depuis les travaux de Walsh et Donker (1), la préservation des nerfs caverneux est possible au cours d'une prostatectomie, mais cette intervention ne peut être réalisée qu'en cas de tumeur de petite taille, peu agressive et sans extension extra prostatique. De plus, elle ne garantit pas la préservation de la fonction érectile. Lorsque les bandelettes nerveuses sont lésées, une cascade d'événements cellulaires se produit dans le pénis et peut aboutir à une perte définitive de la fonction érectile en l'absence de traitement. User (2) a récemment montré, à l'aide d'un modèle animal, qu'une lésion des nerfs caverneux provoque une perte de cellules musculaires lisses des corps érectiles. Les cellules musculaires lisses situées sous l'albuginée sont préférentiellement touchées. Ceci explique le dysfonctionnement veino-occlusif (fuites veineuses) observé en echo-doppler chez les patients ne récupérant pas d'érection après prostatectomie radicale (3). Podlasek (4) a montré que la section des nerfs caverneux modifiait le métabolisme des cellules endothéliales péniennes avec une altération de la production de NO d'origine endothéliale. La section des nerfs caverneux est donc à la fois responsable d'une perte de cellules musculaires lisses et d'une altération de l'endothélium des corps caverneux.

L'abolition des érections physiologiques est à l'origine d'une ischémie chronique des corps caverneux (5) qui s'explique par le fait que les érections nocturnes et matinales ont une action trophique sur les formations érectiles. En se pérennisant, l'ischémie entraîne une fibrose des espaces sinusoides; la perte des érections spontanées risque alors de devenir définitive.

Le principe du traitement de la DE après prostatectomie radicale est de rompre ce cercle vicieux en rétablissant des érections médicalement assistées. Celles-ci auront pour effet de favoriser l'oxygénation des formations érectiles et de permettre la régénération des tissus altérés. En ce sens, les traitements de la DE doivent être considérés comme une véritable **rééducation sexuelle**.

La réapparition spontanée de l'activité érectile se produit suivant un délai extrêmement variable en fonction des patients et qui peut aller jusqu'à deux ans après l'intervention. Il est fonction du temps de la régénération des nerfs caverneux après l'intervention. Les principaux facteurs de récupération sont l'âge, la préservation des nerfs caverneux et la qualité de l'activité sexuelle avant l'intervention. Les plus mauvais résultats sont observés chez les patients âgés, sans préservation nerveuse et ayant des troubles de l'érection avant l'intervention.

Traitements actuels de la dysfonction érectile après prostatectomie radicale

Les traitements de la dysfonction érectile (DE) après prostatectomie radicale nécessitent une prise en charge spécifique.

Le traitement de référence est l'autoinjection intracaverneuse de prostaglandine E1 qui déclenche une érection de manière quasi immédiate. Une prise en charge précoce peut modifier l'histoire naturelle de la DE après prostatectomie radicale. Dans l'étude de Montorsi (6), une injection systématique d'alprostadil (prostaglandine E1) trois fois par semaine chez des patients ayant eu une prostatectomie radicale permettait la récupération d'érections

spontanées dans 67% des cas. En l'absence d'injections intracaverneuses, le taux de récupération spontanée était de 20%.

En cas de non préservation des bandelettes neurovasculaires, la récupération des érections spontanées est possible mais survient plus tardivement et est plus rare. La prise en charge par injection intracaverneuse doit donc être débutée le plus tôt possible pour éviter les phénomènes ischémiques préniens liés à la disparition des érections. Après 4 mois, le taux de réponse aux injections est de 40%, alors qu'il est de 70% avant cette date. L'échec des injections intracaverneuses est souvent lié à une lassitude ou l'existence de fuites veineuses qu'il convient de rechercher par un écho-doppler pénien.

Plusieurs essais de traitement avec inhibiteur des phosphodiesterase de type V (ex : sildénafil ou Viagra ®) ont été proposés dans le traitement de la DE après prostatectomie radicale, seuls ou en association avec les injections intracaverneuses de prostaglandines. Leur efficacité reste controversée et des interrogations persistent concernant les modalités du traitement : en prise précoce ou retardée et en systématique ou à la demande. Ces médicaments agissant sur les terminaisons nerveuses, il est classiquement admis qu'ils ne peuvent être efficaces qu'en cas de préservation des bandelettes nerveuses ou de persistance/réapparition d'érection résiduelles. Dans une étude non randomisée, Zagaja (7) a montré que le sildénafil est inefficace durant les neuf premiers mois suivant la prostatectomie radicale. Après cette date, 80% des patients de moins de 55 ans étaient répondeurs au traitement à condition que les deux bandelettes neurovasculaires aient été préservées. Le sildénafil était inefficace en cas de section bilatérale des bandelettes neurovasculaires et en cas de section unilatérale chez les patients de plus de 55 ans. D'autres inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V ont récemment été mis sur le marché. L'efficacité de ces nouvelles molécules a été évaluée par des études randomisées en double aveugle contre placebo. Brock (8) a montré que le vardénafil (Levitra ®) pris dès la quatrième semaine après l'intervention améliore les érections dans 65,2% des cas à la dose de 20mg contre 12,5% en cas de placebo. Montorsi (2004) a étudié l'efficacité du tardenafil (Cialis ®) après prostatectomie radicale avec préservation nerveuse bilatérale et a mis en évidence une augmentation du score IIEF de 5,3 points (vs 1,1 dans le groupe placebo) et un pourcentage de pénétration réussie de 54%. Dans ces deux études, l'inhibiteur de la phosphodiesterase V était pris à la demande. Plus récemment, Schwartz (9) a montré qu'une prise précoce et systématique de sildénafil à la dose de 100 mg au coucher avait effet trophique sur les corps caverneux en augmentant la quantité de cellules musculaires lisses. Les inhibiteurs de phosphodiesterase V pourraient donc trouver une indication après prostatectomie radicale même sans préservation des nerfs caverneux.

Le principal inconvénient de ce traitement est son coût : environ 50 Euros par boîte de 4 comprimés.

Enfin, les autres traitements de la DE après prostatectomie radicale sont représentés par les vacuum ou les injections intra-urétrales d'alprostadil. D'après Baniel (10,11), le vacuum serait efficace dans 92% des cas mais seulement 11% des patients accepteraient ce traitement à moyen terme. Ce dispositif médical pourrait avoir une action trophique sur la verge et être utilisé en complément des injections intra-caverneuses de prostaglandines dans les formes rebelles de DE. En dernier recours, la mise en place d'une prothèse pénienne peut être proposée. Cette intervention lourde et définitive nécessite une dextérité manuelle et intellectuelle de la part du patient et des tissus caverneux sains et souples. Elle n'est indiquée qu'en cas d'échec des autres traitements et chez des patients très motivés.

Perspectives de traitement

Des essais sont en cours chez l'animal pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à favoriser la régénération nerveuse et vasculaire après prostatectomie radicale. L'injection de facteurs de croissance nerveuse ou la thérapie cellulaire utilisant des cellules souches sont actuellement en cours d'investigation par de nombreuses équipes.

Il est encore trop tôt pour envisager une application chez l'homme mais les premiers résultats chez l'animal sont encourageants.

Aspects pratiques de la prise en charge de la dysfonction érectile dans le service d'urologie

Dans le service, le Dr Yiou prend en charge de la DE après prostatectomie radicale. La mise en route des injections de prostaglandine E1 (Edex®) dans le pénis (injections intracaverneuses) est effectuée en consultation dans les 3 mois qui suivent l'intervention. La première consultation a pour but de réaliser l'apprentissage de la préparation de la seringue de prostaglandine E1 et la première injection intracaverneuse. Celle-ci se fait avec une dose extrêmement faible (2,5 microg) qui déclenche une très légère tumescence pénienne. L'effet des injections est quasi immédiat et dure environ 30 min. Lorsque le principe des injections est assimilé, les patients sont autorisés à réaliser eux même les injections à domicile et à adapter les doses en fonction de leur besoin. En cas d'érection insuffisante pour permettre la pénétration, il est conseillé d'augmenter la dose de 2,5 microg et de réaliser un palier de 3-4 injections (espacées de 48 heures) avec cette nouvelle dose.

Une nouvelle consultation est prévue 3 mois plus tard puis tous les 6 mois pour une surveillance et le renouvellement de l'ordonnance. Ce médicament est considéré comme un médicament d'exception et est pris en charge à 100% par la sécurité sociale. Il est conseillé de réaliser 2 à 3 injections par semaines espacées d'au moins 48 heures même si elle ne sont pas systématiquement suivies d'un rapport sexuel. Les injections ne sont pas douloureuses, mais les premières érections complètes peuvent entraîner une sensation d'engourdissement qui disparaît généralement au fur et à mesure des injections. La sensation d'orgasme peut être modifiée mais est habituellement préservée si des érections satisfaisantes sont obtenues avec le traitement. Du fait de la ligature des conduits déférents au cours de la prostatectomie, il ne peut plus y avoir d'émission de spermatozoïdes au moment de l'orgasme. L'éjaculat normal est constitué de sécrétions produites par les testicules, la prostate, les vésicules séminales et l'urètre. Seules les sécrétions urétrales sont préservées après l'intervention et expliquent l'émission inconstante d'une faible quantité de liquide au moment de l'orgasme chez les patients ayant subi une prostatectomie.

La complication principale du traitement de la DE par injection intracaverneuse est la survenue d'une érection bloquée ou **priapisme**. Ce genre de complication est extrêmement rare et survient en cas de non respect des doses ou du délais entre les injections. Si l'érection persiste au-delà d'une heure et demie, il est impératif de consulter en urgence. Le service d'urologie peut recevoir 24h/24h et 7j/7j, les patients présentant cette complication.

Le suivi régulier en consultation a pour objectif de noter la réapparition des érections spontanées. Les injections intracaverneuses peuvent alors être relayées par un traitement per os (inhibiteurs des phosphodiesterase de type V).

Reference List

1. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128: 492-497.
2. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003;169: 1175-1179.
3. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002;167: 1371-1375.
4. Podlasek CA, Gonzalez CM, Zelner DJ, Jiang HB, McKenna KE, McVary KT. Analysis of NOS isoform changes in a post radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001;13 Suppl 5: S1-15.
5. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997;158: 1408-1410.
6. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997;158: 1408-1410.

7. Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, Brendler CB. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56: 631-634.
8. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170: 1278-1283.
9. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;171: 771-774.
10. Baniel J, Israilov S, Segenreich E, Livne PM. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2001;88: 58-62.
11. Baniel J, Israilov S, Segenreich E, Livne PM. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2001;88: 58-62.