

INTÉRÊT DE L'UTILISATION DE LA PROSTAGLANDINE E1 POUR LE PHARMACODOPPLER

A. Lemaire, J. Buvat,

Association EPARP 47-49 rue de la Bassée 59000 LILLE (FRANCE)

INTEREST OF USING PROSTAGLANDIN E1 IN PHARMACODOPPLER INVESTIGATION : Doppler investigation play a more and more important role among non invasive investigations to detect penile arterial obstruction because it is simple and costless. However, continuous doppler system gives few reliable data. Pulsed doppler allows more precise investigations, reliably detecting deep vessels as cavernous arteries and, for 2nd generation system, allowing to quantify functional parameters. The association of high definition echography and colour doppler system allows to detect vessels in a more reliable and faster way, to measure arterial diameter, and reduces artefacts due to the vessel axis - probe axis angle. Nevertheless, these different investigations only give reliable and reproducible results when combined to intracavernous injection (ICI) of vasoactive drug (pharmacodoppler). This ICI makes this procedure semi invasive and involves the risk of priapism. But it increases sensibility and specificity of the investigation by detecting arterial stenosis which are not evident in a basal state, by suggesting veno-occlusive dysfunction, and by eliminating vaso constriction due to stress. We have however to remind that, in some cases, stress can inhibit the response to ICI and so falsify pharmacodoppler results. In our center, we regularly use pulsed doppler analysis after ICI of 10 µg of prostaglandin E1 (PGE1). The use of PGE1 increases the safety and the reliability of the investigation (less false negative results). The most reliable criteria for determination of the arterial factor seem to be the peak systolic velocity, the resistance index measured 15 minutes after ICI to appreciate the veno-occlusive factor. **Key-words** : pulsed doppler-intracavernous injection - papaverine-prostaglandin E1 resistance index-peak systolic velocity-venoocclusive dysfunction-false negative results. **Andrologie, 1991, 1 : 138-140.**

Dans les années 70, l'artériographie sélective honteuse interne a révélé une fréquence jusque là insoupçonnée d'obstruction sélectives des artères

péniennes chez les hommes consultant pour impuissance. Ces lésions artérielles se sont avérées être les facteurs organiques cachés les plus fréquemment associés aux troubles érectiles, spécialement au-delà de 40 ans. Quelques années plus tard, une autre cause vasculaire cachée, la dysfonction veino-occlusive, était découverte. Ces notions devaient être à l'origine d'un bouleversement des méthodes d'exploration de l'impuissance. Le lecteur intéressé trouvera un développement des notions qui vont suivre, ainsi qu'une bibliographie extensive, dans la revue générale de Buvat et al. (3)

DÉTECTION DES LÉSIONS ARTÉRIELLES

Artériographie

Elle reste actuellement l'exploration de référence pour valider les autres méthodes et préciser la localisation des lésions artérielles. Elle représente néanmoins un examen invasif et coûteux, qui reste le plus souvent réservé aux patients chez lesquels une intervention de revascularisation est envisagée. La détection doit aujourd'hui reposer sur des examens moins invasifs.

Doppler continu

Il constitue un examen simple et peu coûteux. Les renseignements qu'il fournit sont cependant peu fiables. En effet, il détecte difficilement les artères cavernueuses, dont le rôle est primordial dans le déclenchement de l'érection, et ne peut pas les différencier des collatérales des artères dorsales. De plus, l'analyse des courbes vélocimétriques s'avère peu sensible et peu reproductible. L'angle que fait la sonde avec l'axe de l'artère influence fortement la morphologie de la courbe, et il n'est pas possible de standardiser cet angle sans visualiser l'artère. La proximité d'une sténose peut également fortement modifier l'enregistrement (phénomène de "jet", juste en aval).

La mesure de la pression artérielle pénienne, permettant le calcul de l'indice de pression pénienne (IPP) a amélioré la fiabilité de cet examen. L'IPP est le rapport pression systolique pénienne sur pression systolique humérale. Inférieur à 0,6, il est en faveur d'anomalies artérielles. Supérieur à 0,8, il permet théoriquement d'éliminer toute pathologie artérielle. Compris entre 0,6 et 0,8, il ne permet pas de conclure avec certitude.

Cependant la comparaison de l'IPP avec l'artériographie montre que l'IPP a une bonne spécificité

(peu de faux positifs) mais une sensibilité faible (beaucoup de faux négatifs).

On a proposé d'associer une épreuve d'effort pour sensibilité du test. Celle-ci consiste à mesurer l'IPP après 10 flexions de genoux. Elle est surtout utile pour rechercher un syndrome de vol sanguin pelvien.

Döppler pulsé

L'arrivée du Döppler pulsé a permis des explorations plus précises, en programmant la profondeur de détection du faisceau ultra-sonore, ce qui permet donc cette fois de repérer les artères cavernueuses. Mais, de nouveau, le positionnement de la sonde modifie fortement la morphologie des courbes. Grâce au Döppler pulsé de deuxième génération, nous pouvons actuellement quantifier plusieurs paramètres fonctionnels tels que la vitesse systolique maximale, l'index de pulsabilité et l'index de résistance. Néanmoins, à l'état de flaccidité, la reproductibilité de ces paramètres, et donc la fiabilité de l'examen, sont faibles, probablement du fait des limites des techniques d'enregistrement lorsque le flux artériel est aussi faible, et du fait qu'au cours du même enregistrement leurs valeurs varient en fonction des modifications de l'angle de la sonde avec le vaisseau.

Combinaison à l'échographie haute définition (Duplex scanning) et döppler couleur

L'apport principal de ces méthodes est de visualiser les vaisseaux, ce qui permet de standardiser l'angle de la sonde. Mais, de nouveau, à l'état de flaccidité, leur fiabilité est faible. Ainsi, utilisant le Döppler couleur, Schwartz et al. (11) n'ont pu identifier correctement les artères cavernueuses que chez seulement deux des sept sujets normaux explorés.

De plus, pratiquées à l'état de flaccidité, toutes les explorations pourraient méconnaître une obstruction artérielle qui n'aurait d'impact hémodynamique que lors du déclenchement de l'érection, le flux artériel devant alors être multiplié par 20 à 50.

Pharmacodöppler

Pour cette raison toutes les explorations sont aujourd'hui associées à une injection intracavernueuse (ICC) de drogue vaso-active (pharmacodöppler), laquelle induit une dilatation des artères péniennes, permettant ainsi une meilleure locali-

sation et une évaluation quantitative des changements hémodynamiques (accélération, augmentation de la vitesse systolique maximale, augmentation du diamètre de l'artère caverneuse). L'injection peut augmenter la sensibilité de l'examen en supprimant certains faux négatifs liés à la vasoconstriction par le stress. De même, elle peut permettre de détecter une sténose non significative à l'état basal.

Le type de substance, ainsi que la dose, varient selon les auteurs qui utilisent soit la papavérine, à la dose de 15 à 60 mg, soit l'association papavérine-phenolamine, soit la prostaglandine E1, à la dose de 5 à 10 µg. Ce point mériterait d'être standardisé. L'ICC fait du Döppler une exploration semi-invasive, non dénuée de risques, notamment en ce qui concerne l'utilisation de la papavérine. Dans une compilation de 4 études totalisant 723 patients explorés en pharmacodöppler avec la papavérine, nous avons trouvé un taux d'érection prolongées de 14 %, ce qui n'est pas négligeable (3). Nous avons personnellement abandonné la papavérine pour des explorations de routine du fait des complications auxquelles elle expose (1, 2, 3, 4). Nous utilisons la prostaglandine E1 à la dose de 10µg qui, selon la récapitulation de la littérature, induit nettement moins d'érections prolongées (4). A ce jour, nous avons effectué plus de 400 pharmacodöplers après 10 µg de prostaglandine E1. Une seule fois un patient nous a recontactés comme nous le recommandons systématiquement pour une érection prolongée (supérieure à 4 heures). Elle a cédé spontanément.

Schwartz a, le premier, étudié des sujets normaux en associant döppler couleur et injection de drogue vaso-active (11). Il a pu définir les variations de quelques paramètres : la vitesse systolique atteint son maximum durant la phase initiale de l'intumescence, dans les 3 à 5 minutes suivant l'injection. Elle diminue ensuite du fait de l'augmentation de la pression intra-caverneuse. Mais, la vitesse systolique maximale reste influencée par l'angle formé entre les vaisseaux et la sonde. De plus, le résultat de l'examen est fortement influencé par l'angle formé entre les vaisseaux. Nous avons personnellement rapporté, dès 1986, que la réponse à la papavérine pouvait être totalement inhibée, a priori par des facteurs d'origine émotionnelle, chez les impuissants exclusivement psychofonctionnels (1). Ce phénomène s'explique probablement par l'hyperactivité sympathique qu'induit le stress, car il a été montré chez l'animal que la stimulation du nerf sympathique inhibait la réponse érectile à la papavérine (in 3). Meuleman et al. (7) ont récemment insisté sur deux autres paramètres : l'accélération et l'index de résistance. Jüneman et al. (5) ont confirmé que le second n'était pas influencé par la position de la sonde.

Validation du pharmacodöppler

La plupart des études censées valider le pharmacodöppler ou le duplex scan, ont suivi une méthodologie inadéquate (voir in 3). Elles se sont en effet appuyées sur la comparaison des résultats de ces examens chez des sujets classés vasculaires ou non vasculaires sur la base de leur réponse à une IIC de substance vaso-active, sans tenir compte du fait que le stress lié à l'examen pouvait inhiber la réponse à l'ICC et donc réduire l'augmentation des vitesses systoliques maximales et du diamètre de l'artère caverneuse (2). Une lecture attentive de ces études montre qu'elles démontrent avant tout une corrélation entre les résultats de ces examens et la réponse érectile à l'IIC, mais moins clairement avec l'état vasculaire en soi (3). La possibilité de faux négatifs a été confirmée par Schwartz et al. (11) et par Meuleman et al. (7).

Trois études moins critiquables ont comparé les résultats du pharmacodöppler pulsé à ceux de l'artériographie après IIC de substance vaso-active : Quam et al., chez 29 patients et Padman Nathan et al chez 21 autres, ont trouvé une sensibilité de respectivement 91 et 58 %, et une spécificité de respectivement 80 et 100 % en ce qui concerne la vitesse systolique maximale (in 3). Cependant Rafjer et al. (10), dans une série de 25 patients, n'ont trouvé aucune différence significative de la vitesse systolique maximale selon que l'artériographie était normale ou pas. Ainsi d'autres études sont nécessaires avant de valider ces méthodes.

L'analyse de l'ensemble des données de la littérature suggère que la vitesse systolique maximale et peut-être plus encore l'index de résistance sont le mieux corrélés à l'état artériel, bien que l'enregistrement puisse être faussé par le stress, tandis que l'augmentation du diamètre artériel est un critère peu fiable.

DÉTECTION DES DYSFONCTIONS VEINO-OCCLUSIVES (fuites veineuses)

L'utilisation du pharmacodöppler pulsé a aussi été proposée dans l'appréciation de la fonction veino-occlusive (compétence veineuse) des corps caverneux (6). Cette fonction (occlusion des corps caverneux et pendant l'érection) est nécessaire pour l'augmentation de la pression intra-caverneuse et le développement de la rigidité. Son défaut est à l'origine d'un drainage excessif des corps caverneux et explique certaines dysfonctions érectiles (dysfonction veino-occlusive ou fuite veineuse). Il ne s'agit pas toujours dans ces cas d'une maladie veineuse, mais souvent d'une anomalie du tissu musculaire lisse caverneux qui est en cause, telle une fibrose sub-clinique ou une dégénérescence des fibres musculaires lisses. C'est en effet ce tissu qui joue le rôle le plus important dans la fonction veino-occlusi-

ve. Au cours du pharmacodöppler pulsé, trois critères ont été jugés corrélés à l'existence d'une dysfonction veino-occlusive (in 3) :

- Réponse clinique sub-optimale à une IIC de substance vaso-active. Ceci indique théoriquement une altération vasculaire, en dépit d'une vitesse systolique maximale supérieure à 25 cm/s, qui indiquerait que cette altération n'est pas artérielle. Mais c'est probablement ne pas tenir compte de la possibilité de réponses faussement négatives à l'IIC sous l'effet du stress (2, 3).
 - Augmentation de la vitesse diastolique mesurée 15 mm après l'IIC (> 5 cm/s)
 - Persistance d'un flux dans la veine dorsale profonde 15 mm après l'IIC (ce qui doit en fait probablement s'observer de façon non spécifique dans tous les cas avec réponse sub-obtimale).
- Vickers et al. (13) estiment toutefois que l'exploration Döppler ne peut pas remplacer la cavernométrie, qui reste nécessaire pour la confirmation diagnostique des dysfonctions veino-occlusives. Ce n'en est probablement pas moins un examen de débrouillage utile.

EXPÉRIENCE PERSONNELLE

Depuis 1990 nous utilisons en routine le pharmacodöppler pulsé pour l'exploration vasculaire des sujets impuissants sauf chez ceux pour lesquels l'interrogatoire ou la pléthysmographie nocturne suffisent à démontrer l'absence de toute contribution organique significative. Ce test n'est jamais imposé au patient (le choix lui est proposé de refuser l'IIC), et l'examen n'est jamais fait dès la première consultation. Au cours de celle-ci nous l'informons de son utilité, de son caractère indolore, et nous lui montrons l'aiguille 30 G que nous utilisons afin de le sécuriser et de le préparer. Ceci permet qu'il vive mieux l'examen et diminue aussi le risque que le résultat soit faussé par le stress. En pratique courante, nous accordons de l'importance aux critères suivants, mesurés au niveau de chacune des 4 artères péniennes avant et après injection de 10 µg de PGE1 :

- en ce qui concerne la détection des facteurs artériels :
 - la vitesse systolique maximale pour laquelle nous retenons comme limite inférieure de la normale après IIC 25 cm/s.
 - l'index de résistance pour lequel nous retenons les valeurs proposées par Meuleman (7) (normale < 0.7).
 - Nous étudions également d'autres paramètres dont la valeur reste à confirmer, à savoir l'index de pulsabilité qui peut se définir comme un facteur d'amortissement, le rapport systole sur diastole qui est une variante de l'index de résistance et enfin l'étude dans la trace moyenne de la vitesse systolique maximale.
- en ce qui concerne la détection du facteur veineux : la vitesse diastolique mesurée 15 minutes après l'injection.

Nos résultats sont superposables à ceux rapportés dans la littérature à propos de cet examen à l'exception du taux d'érections prolongées qui est quasi nul, et donc nettement inférieur à ceux rapportés avec la papavérine et l'association papavérine-phentolamine (3).

En ce qui concerne l'interprétation des résultats anormaux, nous gardons toujours à l'esprit la possibilité de réponses faussement négatives à l'IIC du fait du stress. Cette éventualité pourrait cependant être moins fréquente avec la PGE1 qu'avec la papavérine. C'est en tout cas ce que nous avons trouvé en étudiant la réponse clinique à des IIC de doses plus fortes : dans notre expérience, le taux des réponses non rigides chez des psycho-fonctionnels passe de 33 % avec 80 mg de papavérine à seulement 15 % avec 20 µg de prostaglandine E1 (2, 4 et Buvat et al. dans ce numéro). Cependant, à l'inverse, la puissance de la PGE1 nous confronte, dans une proportion notable des cas, à la survenue très rapide d'une érection rigide (moins de 5 minutes) ne permettant pas de mesurer les 4 vitesses systoliques maximales. A vrai dire, dans ce cas la rapidité de réponse suffit à exclure une contribution vasculaire sérieuse.

CONCLUSION

Aucune méthode non invasive n'est actuellement fiable pour la détection des facteurs vasculaires. L'adjonction d'une IIC de substance vaso-active a amélioré la sensibilité des méthodes mais en a fait des méthodes semi-invasives, générant la possibilité de faux positifs liés au stress de l'examen, possibilité qui est trop souvent négligée dans leur interprétation, et de complication type érection prolongée et priapisme, avec leur risque d'impuissance définitive. Le pharmacodoppler pulsé n'en est pas moins dans notre expérience un examen d'intérêt considérable dans le débrouillage des impuissances de profil compatible avec une contribution organique. En moins d'une heure, ce test très peu agressif et douloureux fournit en effet des renseignements importants sur les facteurs artériel et veino-occlusif et sur la réponse clinique à une IIC de substance vaso-active, dans la perspective par exemple d'un traitement par auto-IIC. A cet égard, il est important de demander aux patients de remplir un questionnaire et de le renvoyer le lendemain des injections car nombreux sont ceux dont la rigidité s'est complétée ou même est apparue, après avoir quitté le centre médical. Bien sûr les réponses anormales ne sont que compatibles avec l'existence d'un facteur vasculaire, et non pathologiques de ce facteur, mais les réponses normales, de loin les plus fréquentes, excluent totalement ce facteur. La PGE1 a permis d'augmenter l'innocuité de cet examen, sinon même sa fiabilité.

RÉFÉRENCES

- 1 - Buvat J, Buvat-Herbaut M, Dehaene JL, Lemaire A. Is intracavernous injection of Papaverine a reliable screening test for vascular impotence ? J. Urol., 1986, 135 : 476-478.
- 2 - Buvat J, Lemaire A, Marcolin G, Buvat-Herbaut M. Diagnostic value of intracavernous injections of vasoactive drugs. In : Diagnosing impotence D. Pozza and GM Colpi ed, Masson, Rome, 1990 : 101-107.
- 3 - Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Marcolin G, Quittelier E. Recent developments in the clinical assessment and diagnosis of erectile dysfunction. Annual review of Sex Research, 1990. J.Bancroft ed. Vol 1 : 265-308.
- 4 - Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Marcolin G. La prostaglandine E1 : un réel progrès dans l'efficacité et la sécurité des injections intracaverneuses Andrologie. 1991, 2 : 78-82.
- 5 - Jünemann KP, Ptempa D, Lobenz M, Alken P. Calculation of the resistance index with duplex-sonography for differential diagnosis of vascular and non vascular impotence. J. Urol. 1990 : 143-210 A.
- 6 - Levine LA. Penile duplex sonography in the diagnosis of venogenic impotence. Int. J. Impotence Res. 1990, 2 Suppl 2 - 193.
- 7 - Meuleman EJH, Bemelmans BLH, Van Asten WNSC, Doesburg WH, Skonicki SH, Debryne FMJ. The value of combined pharmacotesting and duplex scanning in man with erectile dysfunction. Int. J. Impotence Res., 1990, 2 : 87-98.
- 8 - Mueller SC, Wallenberg-Pachaly HV, Voges GE, Schild HH. Comparison of selective internal iliac pharmacangiography, penile brachial index and duplex sonography with pulsed Doppler analysis for the evaluation of vasculogenic (arteriogenic) impotence, J. Urol., 1990, 143 : 928-932.
- 9 - Porst H. Hemodynamic evaluation of penile circulation with duplex-sonography and color doppler. Results in 133 patients. Int. J. Impotence Res., 1990, 2, Suppl 2 : 212-213.
- 10 - Rafjer J, Canan V, Durey FJ, Meyringer CM. Correlation between penile angiography and duplex scanning of cavernous arteries in impotent men. J. Urol., 1990, 143 : 1128-1130.
- 11 - Schwartz AN, Wang KY, Mack LA, Lowe M, Berger RE, Cyr DR, Feldmann M. Evaluation of normal erectile function with color flow doppler sonography. Am. J. Roentgenology. 1989, 153 : 1155-1160.
- 12 - Shabsigh R, Fischman IJ, Quesada ET, Seale-Hawkins CK, Dunn JK. Evaluation of vasculogenic erectile impotence using penile duplex ultrasonography. J. Urol., 1989, 142 : 1469-1474.
- 13 - Vickers MA, Benson CB, Richir JP. High resolution ultrasonography and pulsed wave doppler for detection of corporovenous incompetence in erectile dysfunction. J. Urol., 1990, 143 : 1125-1126.

RÉSUMÉ : Le Doppler a pris une place de plus en plus importante parmi les procédés non invasifs utilisés pour détecter les lésions des artères péniennes. Il constitue en effet un examen simple et peu coûteux. Cependant les renseignements fournis par le Doppler continu sont peu fiables. Le Doppler pulsé permet une exploration plus précise, notamment en permettant une détection des vaisseaux profonds comme les artères cavernueuses et, pour les appareils de deuxième génération, en permettant de quantifier plusieurs paramètres fonctionnels. L'association de l'échographie haute définition et le Doppler couleur permet un repérage encore plus rapide et fiable des vaisseaux, une mesure du diamètre artériel, et permet de limiter au maximum les artefacts liés à l'angle sonde-axe du vaisseau. Cependant ces différentes explorations ne donnent des résultats fiables et reproductibles qu'à condition d'y associer une injection intra-caverneuse (IIC) de substance vaso-active (pharmacodoppler). Cette IIC les transforme en explorations semi-invasives et expose à un risque de priapisme. Mais elle augmente la sensibilité et la spécificité de l'examen en détectant des sténoses artérielles non décelables à l'état basal, en suggérant l'existence de dysfonctions veino-occlusives, et en supprimant certaines vaso-contractions liés au stress. Il faut cependant toujours garder à l'esprit que dans quelques cas, le stress peut inhiber la réponse à l'IIC et de ce fait fausser les résultats du pharmacodoppler. Pour notre part, nous utilisons en routine le Doppler pulsé après IIC de 10µg de Prostaglandine E1 (PGE1). L'utilisation de la PGE1 augmente la sécurité et peut-être la fiabilité de l'examen (moins de réponses faussement négatives). Les critères les plus fiables semblent pour l'appréciation du facteur artériel les vitesses systoliques maximales et l'index de résistance 5 mn après IIC, et pour l'appréciation du facteur veino-occlusif les vitesses diastoliques 15 mn après l'injection. **Mots clés :** Doppler pulsé - injection intracaverneuse - papavérine - prostaglandine E1 - index de résistance - vitesse systolique maximum - dysfonction veino-occlusive - faux négatif. **Andrologie, 1991, 1 : 138-140.**