

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE

Professeur René Yiou, MD, PhD

Service d'Urologie

CHU Henri Mondor

51, av. du Mal de Lattre de Tassigny

94010 Créteil, France

Secrétariat: +33 (0)1.49.81.25.55

Poste 35992 (hôpital: +33 (0)1.49.81.21.11

Fax: +33 (0)1.49.81.25.52

Email: rene.yiou@hmn.aphp.fr

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le premier cancer de l'homme par ordre de fréquence. La prostatectomie radicale (PR) est considérée comme le traitement de référence du cancer dans sa forme localisée. Près de 50000 PR sont ainsi réalisées chaque année en France.

Classiquement, cette intervention chirurgicale est associée à deux complications fonctionnelles majeures qui peuvent altérer la qualité de vie : l'incontinence urinaire IU (10% rapportés dans la littérature) (Krane 2000) et la dysfonction érectile (DE) (Chartier-Kastler, Amar et al. 2008).

La DE est une séquelle quasi-constante et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé car elle est multifactorielle et difficile à traiter. Elle est attribuée à une lésion des bandelettes nerveuses végétatives (nerfs caverneux) et des artères destinées aux formations érectiles péniennes (Droupy, Hessel et al. 1999). Ces éléments vasculo-nerveux sont accolés aux faces latérales de la prostate et peuvent donc être lésés lors de l'ablation d'une prostate cancéreuse. Depuis les travaux de Walsh et Donker (Walsh and Donker 1982), la préservation des nerfs caverneux est possible au cours d'une PR, mais cette technique chirurgicale --qui a largement évolué depuis sa description initiale-- 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, car la simple dissection et l'étirement des bandelettes neuro-vasculaires est susceptible de les endommager par un phénomène de neurpraxie.

Toute lésion des bandelettes neuro-vasculaire entraîne une cascade d'évènements cellulaires dans les tissus caverneux qui peuvent aboutir à une perte définitive des érections si un traitement n'est pas entrepris rapidement après l'intervention.

Les objectifs de ce chapitre sont de décrire les mécanismes physiopathologiques et la fréquence et la de la DE post-PR puis les grands principes de la prise en charge thérapeutique.

PHYSIOLOGIE DE L'ÉRECTION

La connaissance de la physiologie de l'érection est nécessaire pour comprendre les mécanismes de la DE post PR et les grands principes de sa prise en charge.

Le pénis est constitué de trois formations érectiles : les deux corps caverneux et le corps spongieux entourés chacun d'une membrane peu extensible nommée 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 conjonctif

et musculaire lisse 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 exercent un tonus permanent. Lors de l'érection, les cellules musculaires lisses se relâchent déclenchant ainsi l'ouverture de ces espaces sinusoïdes qui se gorgent de sang. L'afflux sanguin entraîne un gonflement du pénis (tumescence).

L'albuginée des corps caverneux 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 aboutissant progressivement à un arrêt du retour veineux. A chaque systole, le flux sanguin vient encore accroître la pression dans les corps caverneux. Au maximum de la rigidité pénienne le flux sanguin tend à diminuer à chaque systole et à même s'inverser pendant la diastole. La contraction des muscles ischiocaverneux et bulbocaverneux participe à l'augmentation de la rigidité.

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 non adrénérgiques et non cholinérgiques. Les centres médullaires de l'érection sont situés au niveau de la moelle épinière sacrée (S2, S3, S4). Le tonus sympathique alpha-adrénérgique est responsable de l'état de flaccidité 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.

L'érection peut donc être assimilée à un phénomène vasculo-nerveux complexe souvent assimilé à une éponge vasculaire active et autonome.

Les neuromédiateurs produits par les terminaisons nerveuses régulent le 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) est synthétisé par les fibres nerveuses non-adrénérgiques non-cholinérgiques et l'endothélium des espaces sinusoïdes ; il augmente la concentration intracellulaire de la GMP cyclique et favorise donc l'érection. La GMP cyclique est inactivée par une phosphodiésterase de type V. Les médicaments inhibiteurs des phosphodiésterase comme le sildénafil 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.

FRÉQUENCE DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE

La fréquence de la DE après PR fait l'objet de nombreux débats. L'analyse de la littérature retrouve des taux de dysfonction érectile extrêmement variables allant de 26 à 100% témoignant d'une absence de consensus sur la question (Burnett, Aus et al. 2007). Ces discordances entre les nombreuses études publiées s'expliquent par le manque de standardisation de l'évaluation de la fonction sexuelle, la variabilité des définitions de la fonction érectile normale, des méthodes d'analyses et des populations étudiées. Par ailleurs, dans de nombreuses études, la prescription d'un éventuel traitement érectogène n'a pas été prise en compte dans l'évaluation de la fonction érectile post opératoire.

Il est clairement établi que la qualité de la préservation chirurgicale des bandelettes neuro-vasculaires représente le principal facteur prédictif de récupération de la fonction érectile après PR. Cependant, d'autres facteurs ont été identifiés: il s'agit essentiellement de la qualité de la fonction érectile préopératoire (Rabbani, Stapleton et al. 2000), la prise en charge précoce (avant le 3^{ème} mois) de la DE après PR (Gontero, Fontana et al. 2003) et la motivation et de l'âge du patient et sa partenaire (Descazeaud, Debre et al. 2006).

Actuellement, la PR peut être réalisée par voie d'abord chirurgicale à ciel ouvert (voie rétropubienne ou périnéale) laparoscopique classique ou roboto-assistée. Aucune étude ne permet actuellement de démontrer la supériorité de l'une ou l'autre de ces techniques.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE

Les mécanismes physiopathologiques de la DE après PR ont été décrits à partir d'études histologiques (Schwartz, Wong et al. 2004; Iacono, Giannella et al. 2005) et échodoppler (Mulhall and Graydon 1996; Mulhall, Slovick et al. 2002) réalisées chez des patients ayant subi cette intervention et la mise au point de modèles animaux reproduisant une lésion des nerfs caverneux (Klein, Miller et al. 1997; User, Hairston et al. 2003; Fall, Izikki et al. 2008).

Deux publications ont rapporté les résultats de biopsies des corps caverneux réalisées avant et après PR (Schwartz, Wong et al. 2004; Iacono, Giannella et al. 2005). Il a ainsi été constaté une perte de cellules musculaires lisses péniennes et une altération du tissu conjonctif caractérisée par une fibrose, une perte de fibres élastiques et une désorganisation du collagène. Des études réalisées chez le rat ont attribué cette perte de cellules musculaires lisses à leur entrée en apoptose après la section des nerfs caverneux (Klein, Grimm et al. 1997). Ces lésions histologiques s'aggravent entre le deuxième et le douzième mois après la PR (Iacono, Giannella et al. 2005). Elles sont à l'origine de la diminution de la taille du pénis dont se plaignent la plupart des patients (Savoie, Kim et al. 2003; Gontero, Galzerano et al. 2007) et de certaines anomalies vasculaires (fuites veineuses) (User, Hairston et al. 2003).

Les explorations péniennes par échodoppler ont permis de mettre en évidence deux types d'anomalie: une insuffisance artérielle et un dysfonctionnement veno-occlusif (fuites veineuses).

L'insuffisance artérielle est attribuée à la lésion per opératoire d'une artère pudendale accessoire passant au contact de la prostate et donnant naissance aux artères caverneuses (Benoit, Droupy et al. 1999; Droupy, Hessel et al. 1999). La présence de cette artère a été retrouvée chez 70% des patients (Benoit, Droupy et al. 1999). Par ailleurs, il a été constaté que la section des nerfs caverneux chez le rat entraîne une apoptose des cellules musculaires lisses de la paroi des artères caverneuses ainsi que de l'endothélium (Podlasek, Gonzalez et al. 2001; Fall, Izikki et al. 2008) ; ceci se manifeste par une dysrégulation du métabolisme du NO d'origine endothéliale (eNOS) qui constitue un médiateur essentiel de l'érection. La DE post PR peut donc être assimilée à une lésion vasculaire pénienne complexe à la fois directe (section d'une artère pudendale accessoire) et indirecte (apoptose de cellules de la paroi des vaisseaux).

Le dysfonctionnement veino-occlusif pénien est une anomalie dont la physiopathologie reste mal connue. Son incidence augmente avec le temps (incidence <4^{ième} mois post-opératoire : 14% ; <8^{ième} mois: 21% ; <12^{ième} mois : 35% ; >12^{ième} mois : 50%) (Mulhall, Slovick et al. 2002) et il se manifeste cliniquement par l'apparition progressive d'une résistance aux traitements pro-érectiles (injections de PGE1). Les critères échodoppler sont la persistance d'un pic de vélocité en fin de diastolique dans les artères caverneuses et une diminution de l'index de résistance vasculaire lors d'une érection artificiellement provoquée. Il constitue un facteur de mauvais pronostic puisque la probabilité de récupérer ultérieurement des

érections normales est inférieure à 10%. La tendance actuelle est de considérer que les fuites veineuses sont liées à l'apoptose des cellules musculaires lisses et conjonctives des espaces sinusoïdes située sous l'albuginée (Klein, Miller et al. 1997; User, Hairston et al. 2003).

L'abolition prolongée des érections physiologiques est à l'origine d'un défaut d'oxygénation et d'ischémie chronique des corps caverneux. En se pérennisant, l'ischémie accélère la fibrose des espaces sinusoïdes et le dysfonctionnement véno-occlusif rendant alors inefficace la plupart des traitements. Ceci pourrait aussi favoriser la survenue d'une maladie de Lapeyronie, conséquence de troubles vasculaires affectant l'albuginée des corps caverneux.

TRAITEMENTS ACTUELS DE LA DYSFONCTION ERECTILE APRES PROSTATECTOMIE RADICALE

Les traitements de la DE post PR ont pour objectif de permettre un rapport sexuel satisfaisant et d'oxygéner les tissus caverneux pour éviter la fibrose pénienne et favoriser le retour d'érections spontanées. En ce sens, ils sont considérés comme une véritable rééducation sexuelle. On estime que la récupération de la fonction érectile peut se faire jusqu'à quatre ans après l'intervention (Glickman, Godoy et al. 2009).

Les trois traitements les plus communément utilisés sont les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE5), les injections intracaverneuses ou intraurétrales de drogues vasoactives et l'utilisation d'une pompe à vide (vacuum). Ces traitements peuvent avoir une action synergique et leur association est conseillée dans le but d'obtenir des érections optimales. En cas d'échec, la mise en place d'un implant pénien peut être proposée. Dans tous les cas, la prise en charge de la DE post-PR doit être à l'écoute des besoins du couple et apporter un soutien psychologique. En effet, la survenue brutale de la DE dans un contexte de cancer constitue généralement un bouleversement dans la vie du couple et l'approche thérapeutique doit être initiée avant même la PR, lors de la consultation d'annonce du cancer. Il est maintenant clairement établi que le suivi prolongé des patients et l'implication du partenaire sont des facteurs déterminants d'observance et d'efficacité des traitements (Titta, Tavolini et al. 2006).

1) Les iPED5

Les iPED5 sont en passe de devenir le traitement de référence de la DE post PR bien que des controverses persistent au sujet de leur efficacité réelle et de la manière de les administrer. La plupart des études s'accordent néanmoins sur leur absence d'efficacité en l'absence de préservation bilatérale des bandelettes neuro-vasculaires (Zagaja, Mhoon et al. 2000; Montorsi, Briganti et al. 2004).

Les trois molécules disponibles sont le sildénafil, vardenafil et tadalafil. Ces médicaments agissent en inhibant la phosphodiesterase de type 5 dont le rôle naturel est de dégrader le GMPc (guanosine mono phosphate cyclique) agissant comme second messenger dans le processus de relaxation des cellules musculaires lisses.

La molécule la plus étudiée jusqu'à présent dans le cadre de la DE post-PR est le sildénafil. Il a été montré qu'une prise quotidienne de sildénafil au coucher facilitait le retour des érections nocturnes et améliorait ainsi l'oxygénation des corps caverneux (Montorsi, Briganti et al. 2004). Par ailleurs, le sildénafil pourrait avoir un effet protecteur sur l'endothélium (Behr-Roussel, Oudot et al. 2008) et les cellules musculaires lisses des espaces sinusoïdes (Schwartz, Wong et al. 2004). Chez le rat, l'administration chronique et quotidienne de sildénafil à faible dose augmente la réponse érectile déclenchée ultérieurement par la prise d'une forte dose (Behr-Roussel, Oudot et al. 2008), témoignant d'une amélioration progressive de l'efficacité des iPED5 en prise continue. La prise quotidienne de sildénafil a ainsi été associée au concept de prophylaxie pharmacologique ou de réhabilitation sexuelle passive visant à accélérer le retour des érections naturelles après PR (Montorsi, Briganti et al. 2004).

Cependant, le taux réel de retour à une activité sexuelle avec iPED5 après PR reste controversé. Ainsi il a été montré que les effets du sildénafil sont insuffisants permettre un rapport sexuel durant les neuf premiers mois post opératoires (Zagaja, Mhoon et al. 2000). Il y aurait un délai entre la PR et le début de l'efficacité clinique des iPDE5 correspondant à la période de régénération des nerfs caverneux et à la restitution d'une fonction nNOS intra-caverneuse. Certains auteurs ont donc préconisé la prise d'autres traitements à efficacité immédiate comme les injections intra-caverneuses de prostaglandine pendant les premiers mois post opératoires puis d'introduire les iPDE5 à la réapparition d'érections naturelles (Montorsi, Briganti et al. 2004).

Récemment, un essai clinique multicentrique randomisé contre placebo a évalué un autre iPDE5 (vardenafil) chez des patients opérés d'une PR avec préservation bilatérale des nerfs caverneux (Montorsi, Brock et al. 2008). Le traitement était débuté un mois après la PR en

prise quotidienne (groupe 1) ou à la demande (groupe 2), c'est à dire avant chaque rapport. Après 9 mois de traitement, les patients recevaient un placebo pendant deux mois puis du vardénafil à la demande pendant 2 mois. Contre toute attente, le groupe de patients ayant pris initialement le traitement à la demande était celui qui avait les meilleurs résultats en terme de normalisation de la fonction érectile et de satisfaction des rapports sexuels. Les taux de normalisation de la fonction érectile (score IIEF>22) à neuf mois dans les groupes placebo, prise en continu (groupe 1) et à la demande (groupe 2) étaient respectivement de 24,8% 32,0% et 48.2%. Ces résultats suggèrent donc que la prise d'iPDE5 avant chaque rapport sexuel constitue le mode de prescription optimale. Cette notion peut apparaître en contradiction avec les résultats des études citées plus haut et montrant les effets bénéfiques de la prise de sildénafil de manière quotidienne.

Par ailleurs, il est important de souligner que les essais cliniques testant les iPDE5 impliquent un suivi régulier des patients et la dispensation du médicament qui n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. La prescription d'iPDE5 en pratique courante reste problématique en raison du coût et de l'absence d'efficacité immédiate. Ainsi, Salonia et al. (Salonia, Gallina et al. 2008) ont montré que 73% des patients chez qui un iPDE5 était prescrit sans suivi abandonnaient le traitement en raison du manque d'efficacité.

2) Les injections de drogues vasoactives

Les injections intra-caverneuses (IIC) de drogues vaso-actives (prostaglandines E1 ou PGE1) restent le traitement le plus souvent prescrit en France pour la prise en charge de la DE post-PR (Giuliano, Amar et al. 2008). Les principales raisons sont le remboursement du médicament par l'Assurance maladie et son efficacité immédiate permettant à la fois un retour rapide de l'activité sexuelle (Montorsi, Guazzoni et al. 1997; Titta, Tavolini et al. 2006). L'administration chronique de PGE1 pourrait favoriser le retour des érections naturelles (Montorsi, Guazzoni et al. 1997) et avoir un effet trophique sur les tissus caverneux en améliorant notamment les paramètres dopplers de la vascularisation pénienne (Brock, Tu et al. 2001). Afin d'éviter la fibrose des corps caverneux après PR, l'introduction des IIC est préconisée avant le 3^{ème} mois post-opératoire (Gontero, Fontana et al. 2003). Cependant, l'acceptabilité et l'observance de cette thérapeutique à long terme restent médiocres du fait de la pénibilité du traitement et des douleurs occasionnées (Weiss, Badlani et al. 1994; Kim, Lee et al. 1997; de la Taille, Delmas et al. 1999). Actuellement, les IIC de PGE1 trouvent leur principale indication chez les patients ayant eu une PR non conservatrice des nerfs caverneux ou ne réagissant pas aux iPDE5. Les principaux effets secondaires sont la survenue d'un

priapisme ou de nodules péniens au site d'injection voire de véritables maladie de Lapeyronie. Il n'y a pas vraiment de contre indication aux IIC en dehors de certaines hémopathies et d'antécédents de priapisme. En particulier, la prise d'anticoagulants nécessite des précautions particulières mais ne constitue pas une contre indication.

En raison des douleurs occasionnées par les IIC de PGE1, certains ont proposés d'y associer un antalgique (Schramek, Plas et al. 1994) ou d'autres agents vaso-actifs réputés moins douloureux comme Trimix combinant PGE1/papavérine/phentolamine (Mulhall, Land et al. 2005). Cependant, ce mélange utilisé aux Etats Unis n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France ; par conséquent, sa prescription ne peut se faire que dans un cadre réglementé.

Les injections intra urétrale de prostaglandines constituent une alternative aux injections intracaverneuses (Raina, Pahlajani et al. 2007). Cependant, ce traitement reste peu prescrit en France, en raison de son coût, sa moindre efficacité et des douleurs urétrales associées.

3) Le vacuum

La pompe à vide (vacuum) représente la troisième approche thérapeutique conservatrice de la DE post PR. Ce dispositif médical entraîne une érection par un afflux de sang veineux dans les corps caverneux grâce à la dépressurisation du tube dans lequel le pénis est introduit. Un anneau élastique peut ensuite être placé à la racine du pénis pour maintenir l'érection. L'efficacité de ce dispositif dans le cadre de la DE post-PR a été démontrée pour la reprise de l'activité sexuelle (Baniel, Israilov et al. 2001). Il pourrait de plus avoir un effet protecteur sur le raccourcissement du pénis constaté par la plupart des patients après PR (Kohler, Pedro et al. 2007). Cependant, le taux d'abandon du traitement est élevé (>90% à un an) et la qualité des érections reste moyenne (pénis froid et bleuté en raison de l'érection « veineuse »).

Beaucoup équipes proposent ce traitement à titre systématique dans un but de rééducation sexuelle et d'oxygénation des tissus caverneux. Dans notre expérience, l'utilisation du vacuum présente un intérêt dans les fibroses péniennes étendues notamment secondaires aux IIC.

4) La mise en place d'implants péniens

La mise en place d'une prothèse pénienne peut être proposée en l'absence de récupération d'érections spontanées deux ans après une PR avec préservation nerveuse ou avant dans le cas contraire. Il s'agit du traitement de dernier recours car l'intervention nécessite le forage des

corps caverneux pour y introduire des cylindres qui vont mimer une érection. Les prothèses actuelles sont gonflables et constituées de 3 pièces : deux cylindres intra-caverneux gonflables, un réservoir de sérum physiologique placé dans la cavité abdominale et une pompe intra-scrotale pour faire circuler le sérum physiologique entre les cylindres et le réservoir. Le patient peut ainsi mettre son pénis en état d'érection ou de flaccidité par une simple manipulation de la pompe.

L'ensemble du dispositif est implanté par une courte incision scrotale ou pré pubienne qui est à peine visible. Seule la pompe est palpable à travers la peau du scrotum.

De tous les traitements de la DE post PR, les implants péniers sont ceux qui donnent le plus fort taux de satisfaction des patients et de leur partenaires (Menard, Tremeaux et al. 2007).

Les complications sont devenues rares avec les implants de dernières générations (<2%). Il s'agit essentiellement d'infection du matériel et d'érosion ou de migration du matériel. Cette chirurgie doit être réservée aux centres spécialisés ayant une forte expérience dans ce domaine.



figure 1 : implants péniers 3 pièce Ultrex 700 (AMS)

VOIES DE RECHERCHE

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été étudiées pour prévenir ou favoriser la régénération des lésions nerveuses causées par la PR. Il s'agit essentiellement de l'injection de substances neuroprotectrices comme le FK506 (Burnett and Becker 2004) ou de facteurs de croissance nerveuse (Jung, Spencer et al. 1998), de la greffe de nerfs décellularisés (Connolly, Yoo et al. 2008) pour permettre d'orienter le processus de régénération axonale et de la greffe de cellules souches neuronales (Bochinski, Lin et al. 2004). Chez l'homme, des greffes de nerf sural ont été réalisées avec des résultats mitigés (Joffe and Klotz 2007).

D'autres approches thérapeutiques innovantes visant à remplacer les cellules péniennes endommagées après PR ont été envisagées. Des thérapies géniques (Bivalacqua, Deng et al. 2006) et cellulaires (Fall, Izikki et al. 2008) ont ainsi été testées dans des modèles animaux reproduisant une lésion des nerfs caverneux avec des résultats prometteurs. Les cellules souches issues de la moelle osseuse présentent l'intérêt de pouvoir remplacer les principales cellules péniennes altérées après PR. Il s'agit essentiellement des cellules conjonctives et musculaires lisses bordant les espaces sinusoides des corps caverneux et ces cellules vasculaires (Klein, Miller et al. 1997; User, Hairston et al. 2003; Fall, Izikki et al. 2009). Par ailleurs, les cellules souches médullaires ont un effet angiogénique et neurotrophique (Fall, Izikki et al. 2008). Les cellules médullaires mononuclées sont obtenues par ponction médullaire et gradient de Ficoll. Cette population cellulaire qui inclue les cellules souches mésenchymateuses et des cellules progénitrices endothéliales a été utilisée dans le cadre d'essais cliniques pour traiter l'insuffisance cardiaque ischémique (Perin, Dohmann et al. 2003; Ge, Li et al. 2006; Janssens, Dubois et al. 2006; Schachinger, Erbs et al. 2006) et l'ischémie aiguë de membre (Tateishi-Yuyama, Matsubara et al. 2002). Des essais cliniques sont en cours dans le cadre de la DE post-PR avec ce type de cellules.

CONCLUSIONS

La PR entraîne une DE complexe multifactorielle et difficile à traiter. Les principaux traitements sont représentés par les iPDE5, les IIC et l'utilisation d'un vacuum. Leur association permet de réaliser une véritable rééducation sexuelle visant à limiter les dommages cellulaires péniens causés par la lésion des bandelettes vasculo-nerveuses. En cas d'échec prolongé, la mise en place d'implants péniens doit être proposée car cette intervention donne d'excellents résultats. Enfin des stratégies de thérapie cellulaire sont en cours d'évaluation dans cette indication.

REFERENCES

- Baniel, J., S. Israilov, et al. (2001). "Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy." BJU Int **88**(1): 58-62.
- Behr-Roussel, D., A. Oudot, et al. (2008). "Daily treatment with sildenafil reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in an animal model of insulin resistance." Eur Urol **53**(6): 1272-1280.
- Benoit, G., S. Droupy, et al. (1999). "Supra and infralevator neurovascular pathways to the penile corpora cavernosa." J Anat **195 (Pt 4)**: 605-615.
- Bivalacqua, T. J., W. Deng, et al. (2006). "Mesenchymal Stem Cells Alone or Ex Vivo Gene-Modified with Endothelial Nitric Oxide Synthase Reverse Age-Associated Erectile Dysfunction." Am J Physiol Heart Circ Physiol.
- Bochinski, D., G. T. Lin, et al. (2004). "The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury." BJU Int **94**(6): 904-909.
- Brock, G., L. M. Tu, et al. (2001). "Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment." Urology **57**(3): 536-541.
- Burnett, A. L., G. Aus, et al. (2007). "Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment." J Urol **178**(2): 597-601.
- Burnett, A. L. and R. E. Becker (2004). "Immunophilin ligands promote penile neurogenesis and erection recovery after cavernous nerve injury." J Urol **171**(1): 495-500.
- Connolly, S. S., J. J. Yoo, et al. (2008). "Cavernous nerve regeneration using acellular nerve grafts." World J Urol **26**(4): 333-339.
- de la Taille, A., V. Delmas, et al. (1999). "Reasons of dropout from short- and long-term self-injection therapy for impotence." Eur Urol **35**(4): 312-317.
- Descazeaud, A., B. Debre, et al. (2006). "Age difference between patient and partner is a predictive factor of potency rate following radical prostatectomy." J Urol **176**(6 Pt 1): 2594-2598; discussion 2598.
- Droupy, S., A. Hessel, et al. (1999). "Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound." J Urol **162**(6): 1987-1991.
- Fall, P. A., M. Izikki, et al. (2008). "Apoptosis and Effects of Intracavernous Bone Marrow Cell Injection in a Rat Model of Postprostatectomy Erectile Dysfunction." Eur Urol.

- Fall, P. A., M. Izikki, et al. (2009). "Apoptosis and effects of intracavernous bone marrow cell injection in a rat model of postprostatectomy erectile dysfunction." Eur Urol **56**(4): 716-725.
- Ge, J., Y. Li, et al. (2006). "Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI)." Heart **92**(12): 1764-1767.
- Glickman, L., G. Godoy, et al. (2009). "Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy." J Urol **181**(2): 731-735.
- Gontero, P., F. Fontana, et al. (2003). "Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study." J Urol **169**(6): 2166-2169.
- Gontero, P., M. Galzerano, et al. (2007). "New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function." J Urol **178**(2): 602-607.
- Iacono, F., R. Giannella, et al. (2005). "Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy." J Urol **173**(5): 1673-1676.
- Janssens, S., C. Dubois, et al. (2006). "Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial." Lancet **367**(9505): 113-121.
- Joffe, R. and L. H. Klotz (2007). "Results of unilateral genitofemoral nerve grafts with contralateral nerve sparing during radical prostatectomy." Urology **69**(6): 1161-1164.
- Jung, G. W., E. M. Spencer, et al. (1998). "Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats." J Urol **160**(5): 1899-1904.
- Kim, S. C., S. W. Lee, et al. (1997). "Characteristics of pain following intracavernous injection of prostaglandin E1." J Korean Med Sci **12**(4): 327-331.
- Klein, L. T., M. I. Miller, et al. (1997). "Apoptosis in the rat penis after penile denervation." J Urol **158**(2): 626-630.
- Kohler, T. S., R. Pedro, et al. (2007). "A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy." BJU Int **100**(4): 858-862.
- Krane, R. J. (2000). "Urinary incontinence after treatment for localized prostate cancer." Mol Urol **4**(3): 279-286;discussion 287.
- Menard, J., J. C. Tremmeaux, et al. (2007). "[Penile prostheses multicentre practice evaluation, results after 282 procedures]." Prog Urol **17**(2): 229-234.

- Montorsi, F., A. Briganti, et al. (2004). "Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy." Eur Urol **45**(2): 123-133.
- Montorsi, F., G. Brock, et al. (2008). "Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy." Eur Urol **54**(4): 924-931.
- Montorsi, F., G. Guazzoni, et al. (1997). "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 **158**(4): 1408-1410.
- Mulhall, J., S. Land, et al. (2005). "The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function." J Sex Med **2**(4): 532-540; discussion 540-532.
- Mulhall, J. P. and R. J. Graydon (1996). "The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy." Int J Impot Res **8**(2): 91-94.
- Mulhall, J. P., R. Slovick, et al. (2002). "Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function." J Urol **167**(3): 1371-1375.
- Perin, E. C., H. F. Dohmann, et al. (2003). "Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure." Circulation **107**(18): 2294-2302.
- Podlasek, C. A., C. M. Gonzalez, et al. (2001). "Analysis of NOS isoform changes in a post radical prostatectomy model of erectile dysfunction." Int J Impot Res **13 Suppl 5**: S1-15.
- Rabbani, F., A. M. Stapleton, et al. (2000). "Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy." J Urol **164**(6): 1929-1934.
- Raina, R., G. Pahlajani, et al. (2007). "The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity." BJU Int **100**(6): 1317-1321.
- Salonia, A., A. Gallina, et al. (2008). "Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy." Eur Urol **53**(3): 564-570.

- Savoie, M., S. S. Kim, et al. (2003). "A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer." *J Urol* **169**(4): 1462-1464.
- Schachinger, V., S. Erbs, et al. (2006). "Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction." *N Engl J Med* **355**(12): 1210-1221.
- Schramek, P., E. G. Plas, et al. (1994). "Intracavernous injection of prostaglandin E1 plus procaine in the treatment of erectile dysfunction." *J Urol* **152**(4): 1108-1110.
- Schwartz, E. J., P. Wong, et al. (2004). "Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy." *J Urol* **171**(2 Pt 1): 771-774.
- Tateishi-Yuyama, E., H. Matsubara, et al. (2002). "Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial." *Lancet* **360**(9331): 427-435.
- Titta, M., I. M. Tavolini, et al. (2006). "Sexual counseling improved erectile rehabilitation after non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy or cystectomy--results of a randomized prospective study." *J Sex Med* **3**(2): 267-273.
- User, H. M., J. H. Hairston, et al. (2003). "Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction." *J Urol* **169**(3): 1175-1179.
- Walsh, P. C. and P. J. Donker (1982). "Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention." *J Urol* **128**(3): 492-497.
- Weiss, J. N., G. H. Badlani, et al. (1994). "Reasons for high drop-out rate with self-injection therapy for impotence." *Int J Impot Res* **6**(3): 171-174.
- Zagaja, G. P., D. A. Mhoon, et al. (2000). "Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy." *Urology* **56**(4): 631-634.