

Stimulation pharmacologique de l'éjaculation par le chlorhydrate de midodrine (Gutron®) dans l'aide médicale à la procréation du blessé médullaire

Frédéric STAERMAN, Pierre-Emmanuel BRYCKAERT, Yves YOUINOU, Jérôme COLIN, Bernard BRANDT, Bertrand LARDENNOIS

Service d'Urologie-Andrologie, Hôpital Robert Debré, Reims, France

RESUME

Introduction : Le chlorhydrate de midodrine (Gutron®) est proposé pour l'obtention d'éjaculations chez les blessés médullaires ayant un désir de paternité comme alternative au vibromassage, à l'électro-éjaculation ainsi qu'aux prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes. Nous rapportons notre expérience chez 10 blessés médullaires.

Patients et Méthodes : 14 tentatives d'éjaculation pharmacologique ont été réalisées en vue d'une aide médicale à la procréation (AMP) chez 10 blessés médullaires (7 paraplégies T₁₁; 1 paraplégie ≤ T₁₁; 2 tétraplégies) en moyenne 4,5 ans après le traumatisme. L'âge des patients allait de 18 à 36 ans (moyenne 28,5 ans). 9 d'entre eux conservaient des érections réflexes. Après injection IC de prostaglandine E1, 10 à 30 mg de Gutron® était administré en perfusion IV lente. Les spermatozoïdes ont été recueillis lors de l'éjaculation antégrade et/ou dans les urines préalablement alcalinisées

Résultats : Une éjaculation a pu être obtenue 10 fois (71,4%) soit de façon antégrade (7 fois) soit rétrograde (3 fois). Parmi les 4 échecs, il s'agissait 3 fois d'une anéjaculation et 1 fois d'effets secondaires du Gutron®, à type d'hypertension. La conservation des spermatozoïdes n'a cependant pu être réalisée que 4 fois (40%), une pyospermie ou une nécrospermie sévère étant constatée dans 6 cas.

Conclusions : Le chlorhydrate de midodrine donne de bons résultats en terme d'éjaculation chez les blessés médullaires. Cependant la qualité du sperme recueilli est souvent médiocre du fait d'un délai tardif de recueil par rapport au traumatisme initial. Utilisé idéalement après traitement antibiotique, le chlorhydrate de midodrine mérite de garder une place comme alternative aux autres techniques.

Mots clés : Lésion médullaire, éjaculation, midodrine, paraplégie, sperme.

Soixante pour cent des traumatismes médullaires surviennent chez des patients entre 16 et 30 ans, âge où bien souvent la procréation n'est pas assurée. Pourtant, seuls 5 à 10% d'entre eux conservent des éjaculations lors de rapports sexuels ou par masturbation [6].

Les possibilités d'éjaculation médicalisées sont cependant possibles selon le niveau lésionnel et le caractère complet ou non de la lésion. Parmi les procédés proposés, le vibromassage et l'électro-éjaculation, sont les plus souvent employés.

La stimulation pharmacologique de l'éjaculation est rarement rapportée dans la littérature. Proposée initialement en 1947 avec la néostigmine intrathécale, elle a

ensuite été abandonnée à cause de ses effets secondaires. L'utilisation du chlorhydrate de midodrine (Gutron®) a été introduite pour la première fois en 1979 par JONAS dans les dysfonctions éjaculatoires après curage aortico-cave. Depuis peu de publications sont venues confirmer ou non son intérêt malgré une utilisation continue en pratique quotidienne surtout par voie orale.

Manuscrit reçu : avril 2001, accepté : août 2001.

Adresse pour correspondance : Pr. F. Staerman, Département d'Urologie-Andrologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex.
e-mail : fstaerman@chu-reims.fr

Le chlorhydrate de midodrine est un agoniste des récepteurs α adrénergiques post-synaptiques à durée d'action longue (demi-vie de 3 heures) utilisé initialement dans l'hypotension orthostatique. Il permet théoriquement le déroulement de la phase initiale de l'éjaculation sous contrôle orthosympathique définie par l'émission du sperme dans l'urètre.

Nous rapportons son utilisation en perfusion intraveineuse dans l'obtention d'éjaculations chez les blessés médullaires.

PATIENTS ET METHODE

14 tentatives d'éjaculations pharmacologiques ont été réalisées en vue d'une aide médicale à la procréation (AMP) chez 10 blessés médullaires âgés en moyenne de 28,5 ans (18-36 ans). Aucun ne conservait d'éjaculation spontanée. Le niveau lésionnel était supérieur à T11 chez 9 patients (dont 2 tétraplégiques) et inférieur ou égal à T11 chez un autre.

9 d'entre eux conservaient des érections réflexes. Le 10ème obtenait des érections pharmaco-induites.

4 patients ont eu des techniques multiples après traitement antibiotique pour pyospermie sur le premier recueil.

Le délai moyen de recueil après le traumatisme était de 4,5 ans.

Protocole

Elle a toujours été réalisée en hôpital de jour sous contrôle tensionnel continu chez un patient à jeun en décubitus dorsal strict. Après vérification de la stérilité des urines, alcalinisation par instillation intra-vésicale de 100 ml de bicarbonate isotonique immédiatement après un sondage évacuateur stérile. Le chlorhydrate de midodrine (Gutron®) est utilisé en ampoule injectable (5mg/2 ml; Laboratoire Nycomed Amersham). 10 à 20 mg maximum sont utilisés chez les tétraplégiques et 30 mg chez les paraplégiques en perfusion intraveineuse lente (250 ml de serum physiologique).

Une injection intra-caverneuse d'une drogue vaso-active est éventuellement associée (PGE1 10 à 20 μ g).

Une stimulation manuelle du pénis est alors entreprise.

L'éjaculation survient environ 10 minutes après et s'accompagne d'une élévation tensionnelle et d'une bradycardie.

Après l'éjaculation, l'urine vésicale est recueillie par sondage pour centrifugation ultérieure.

RESULTATS

Une éjaculation a pu être obtenue 10 fois (71,4%), 7

fois de façon antégrade (50%) et 3 fois rétrograde (21,4%).

Parmi les 4 échecs, 3 fois il s'agissait d'une anéjaculation chez des paraplégiques (T11, T6 et C6 avec délais de recueil de 5, 9 et 1 an respectivement). L'autre échec était du aux effets secondaires du chlorhydrate de midodrine (intolérance lors d'une 1ère tentative et hypertension artérielle sévère à la 2ème).

La conservation des spermatozoïdes n'a pu être réalisée que 4 fois sur les 10 éjaculations obtenues (40%). Le délai moyen de recueil par rapport au traumatisme initial pour ces quatre patients était de 4 ans.

3 cas de pyospermie ont été observés avec un délai-moyen de recueil de 7 ans par rapport au traumatisme initial. Après traitement antibiotique adapté, un nouveau recueil a permis 2 fois une congélation. En revanche, sur les 3 cas de nécrospermie (délai moyen de recueil de 5 ans), 2 nouvelles tentatives ont été des échecs (Tableau I).

DISCUSSION

Parmi les handicaps des traumatisés médullaires, la prise en charge de la fertilité est un élément important. La dégradation progressive de la spermatogénèse demeure mal expliquée mais conduit souvent à proposer une conservation du sperme assez précocement après le traumatisme alors que les patients généralement jeunes n'ont pas encore le désir de procréer. La difficulté chez la plupart d'entre eux est l'obtention de la semence car l'éjaculation antégrade physiologique est souvent absente.

L'éjaculation normale passe par 2 phases. L'émission tout d'abord comprend le transport des spermatozoïdes de l'anse épидидymo-déférentielle vers les canaux éjaculateurs, la contraction des vésicules séminales et de la prostate ainsi que la fermeture du col vésical. Elle est sous contrôle sympathique T12-L2. L'expulsion ensuite propulse le sperme de l'urètre postérieur au méat uréthral sous la dépendance parasymphatique et somatique sacrée S2-S4.

Dans les traumatismes médullaires supérieurs à T11, l'émission et l'expulsion réflexes sont conservées (de même que l'érection) sans participation psychogène. Cependant l'absence de sensibilité ne permet pas toujours l'atteinte du seuil éjaculatoire [5]. Pour les lésions situées entre T12 et S1, l'émission est souvent conservée sans éjaculation. Au niveau du cône terminal, l'émission est réflexe, précoce et baveuse, sans expulsion alors que pour les atteintes de la queue de cheval rien n'est obtenu [5].

Tableau I. Résultats de la stimulation par le chlorhydrate de midodrine chez 10 patients.

N° patient	Age	Délai/ traumatisme	Niveau lésionnel	Résultat sur l'éjaculation	Spermogramme	Effets secondaires
1	25	1	C6		aucun	0
2	32	1	C5-C6	antégrade	pyospermie paillettes	0
				antégrade	12 millions/ml 21% mobiles	0
3	29	8	T4	aucun antégrade	nécrospermie	intolérance HTA
4	36	12	T4	antégrade	pyospermie	0
				antégrade	6 paillettes	0
5	23	1	T5	rétrograde	oligospermie	0
6	24	1	T5-T6	rétrograde	20 millions/ml 20% mobiles	0
7	35	9	T6-T7	aucun		0
8	33	7	T8-T9	antégrade	pyospermie	0
				antégrade	nécrospermie	0
9	18	1	T10	rétrograde	nécrospermie	0
10	28	5	T11-T12	aucun		0

Le vibromassage en particulier à haute amplitude [3] est actuellement la technique de référence pour l'obtention d'éjaculation chez les blessés médullaires. Il est basé sur la mise en jeu du réflexe éjaculatoire. Simple d'emploi et plus physiologique que l'électro-éjaculation, il a la préférence des patients [10]. Il est d'autant plus efficace dans l'obtention d'éjaculations antégrades que le niveau lésionnel est haut situé (55% si \geq T5 ; 38% de T6 à T10; 30% si \leq T11) et est particulièrement indiquée dans les lésions \geq T10 ou les patients spastiques alors que l'électro-éjaculation (qui nécessite une anesthésie générale lorsque la sensibilité est conservée), est plutôt réservée aux lésions $<$ T10 ou les patients flasques ou échecs du vibromassage [2]. A niveau égal, le vibromassage donne moins d'éjaculations rétrogrades que l'électro-éjaculation probablement par une meilleure fermeture du col à l'émission (réflexe coordonné) [10].

La stimulation pharmacologique de l'éjaculation n'est pas une technique récente mais est demeurée assez confidentielle tout au moins en terme de publications. Proposée initialement sous forme d'anticholinestérasiques par voie intra-thécale (Néostigmine), elle s'est faite une mauvaise réputation du fait de ses effets secondaires. La physostigmine (SC ou IV) introduite en 1988 a permis l'obtention d'éjaculations antégrades chez 50 à 80% des patients selon le niveau toujours $>$ T12 cependant.

La midodrine est un agoniste des récepteurs α post-jonctionnels. Elle peut être utilisée par voie orale ou intraveineuse. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif (ST1059) a une durée d'action de 3 heures. L'administration intraveineuse permet l'obtention d'un pic

maximum des effets thérapeutiques 30 minutes après l'administration (contre plus d'une heure pour la voie orale). Les effets secondaires principaux sont la «chair de poule» et autres effets sur l'appareil pilomoteur (55%), les nausées (13%), tachycardie et hypertension (9%), céphalées (8%), bouffées de chaleur (2%), allergie cutanée (1%).

JONAS a obtenu 58% d'éjaculations antégrades chez 12 patients dans des lésions périphériques [7]. Les premiers résultats rapportés chez les blessés médullaires par LERICHE montrait 75% d'éjaculations antégrades pour des lésions T11-L1 (12 tests/16), 42% pour des lésions T1-T11 10 tests/24) et seulement 17% pour des lésions cervicales [8]. Dans la même série, la physostigmine donnait d'excellents résultats pour les lésions cervicales (80%), identiques au Gutron® pour les lésions T1-T10 (50%) mais en revanche aucun succès n'était rapporté pour les lésions T11-L1. Nous avons obtenus des résultats identiques pour les lésions T1-T10 alors que pour les lésions cervicales, nos résultats semblent meilleurs ce qui est en accord avec les hypothèses physiopathologiques des dysfonctions éjaculatoires des blessés médullaires [5]. Ces résultats sont également tout à fait comparables à ceux du vibromassage pour les lésions \geq T10. Hormis un cas d'hypertension artérielle sévère, la tolérance est bonne, cependant son utilisation nécessite une prise en charge en milieu hospitalier. De ce point de vue, le vibromassage qui peut être utilisé au domicile, offre plus de souplesse si le patient envisage une insémination intra-conjugale. En revanche, dans le cadre d'une conservation de sperme, l'éjaculation en milieu hospitalier est

souhaitable et le vibromassage perd alors son principal intérêt.

Si le problème de l'éjaculation est finalement assez bien résolu, les résultats en terme de fertilité sont en revanche beaucoup moins optimistes avec 2 problèmes principaux que sont la pyospermie et la mauvaise qualité séminale.

Dans notre série, le délai moyen de recueil après le traumatisme initial était respectivement de 7 et 5 ans. Si la pyospermie peut être franchement réglée par une antibiothérapie avant une nouvelle tentative, les nécrospermies en revanche n'ont pu être améliorées. La stagnation des spermatozoïdes dans les voies séminales a été évoquée comme origine possible [9]. Cependant, la répétition des éjaculations ne semble pas améliorer la numération, la mobilité ou le pourcentage de formes normales [13]. L'absence d'amélioration de la qualité de la semence lors de la répétition des éjaculations dans nos cas de nécrospermies va dans ce sens.

D'autres hypothèses ont été proposées. OHL a ponctionné les vésicules séminales et retrouvé une nécrospermie indépendante de l'éjaculation évoquant un dysfonctionnement dans le stockage des spermatozoïdes dans la vésicule séminale [11]. La composition du plasma séminal pourrait également jouer un rôle. Celle-ci varie selon le mode d'obtention de l'éjaculation [12]. BRACKETT a montré que le plasma des blessés médullaires inhibait la mobilité des spermatozoïdes des sujets normaux et que celui de sujets normaux améliorerait la mobilité des spermatozoïdes des blessés médullaires [1]. Il est également démontré que les spermatozoïdes épидидymaires et déférentiels ont une meilleure mobilité que dans le sperme électro-éjaculé [4]. La qualité des spermatozoïdes en revanche, ne semble pas influencée par le niveau lésionnel [2].

CONCLUSION

L'éjaculation chez le blessé médullaire peut être obtenue par stimulation pharmacologique par le chlorhydrate de midodrine IV avec des résultats identiques au vibromassage. Le choix entre les 2 méthodes dépend surtout des possibilités matérielles à disposition et du choix du lieu d'obtention de l'éjaculat (domicile ou médicalisé). La constatation d'une pyospermie devra faire proposer une antibiothérapie avant la répétition de la procédure alors que l'obtention d'une nécrospermie fera opter pour un prélèvement chirurgical déférentiel des spermatozoïdes.

REFERENCES

1. BRACKETT N.L., DAVI R.C., L., PADRON O. F., LYNNE C. M. : Seminal plasma of spinal cord injured men inhibits sperm motility of normal men. J. Urol., 1996, 155, 1632-1635.

2.L., PADRON O.F., LYNNE C.M. : Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. J. Urol., 1997, 157, 151-157.

3. BRACKETT N.L., FERRELL S.M., ABALLA T.C., AMADOR M.J., PADRON O.F., SONKSEN J., LYNNE C.M. : An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. J. Urol., 1998, 159, 1931-1934.

4. BRACKETT N.L., LYNNE C.M., ABALLA T.C., FERRELL S.M. : Sperm motility from the vas deferens of spinal cord injured men is higher than from the ejaculate. J. Urol., 2000, 164, 712-715.

5. COURTOIS F., CHARVIER K., LERICHE A. : Fonction sexuelle et bilan sexologique de l'homme paraplégique et tétraplégique. Andrologie, 1994, 2, 142-153.

6. EGON G., ISAMBERT J.L., FILIPETTI P., COLOMBEL P. : Ejaculation provoquée chez le paraplégique. Andrologie, 1994, 2, 160-168.

7. JONAS D., LINZBACH P., WEBER W. : The use of Midodrin in the treatment of ejaculation disorder following retroperitoneal lymphadenectomy. Eur. Urol., 1979, 184-187.

8. LERICHE A., MONNET M-F., POGU B., PILONCHERY G. : Spermatogénèse et paraplégie. Andrologie, 1994, 2, 133-141.

9. LINSSENMEYER T.A., PERKASH I. : Infertility in men with spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1991, 72, 747-754.

10. OHL D.A., SONKSEN J., MENGE A.C., McCABE M., KELLER L.M. : Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men : sperm quality and patient preference. J. Urol., 1997, 157, 2147-2149.

11. OHL D.A., MENGE A.C., JAROW J.P. : Seminal vesicle aspiration in spinal cord injured men : insight into poor sperm quality. J. Urol., 1999, 162, 2048-2051.

12. SOFIKITIS N.V., MIYAGAWA I. : Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse. J. Androl., 1993, 14, 366-373.

13. SONKSEN J., OHL D. A., GIWERCMAN A., BIERING-SORENSEN F., SKAKKEBAEK N. E., KRISTENSEN J. K. : Effect of repeated ejaculation on semen quality in spinal cord injured men. J. Urol., 1999, 161, 1163-1165.

SUMMARY

Pharmacological stimulation of ejaculation by midodrine hydrochloride (Gutron®) in medically assisted reproduction in spinal injury patients.

Introduction: Midodrine hydrochloride (Gutron®) is proposed to induce ejaculation in spinal injury patients desiring paternity as an alternative to vibromassage, electrostimulated ejaculation and surgical collection of spermatozoa. The authors report their experience in 10 spinal injury patients.

Patients and Methods: 14 trials of pharmacologically-induced ejaculation were performed in a context of medically assisted reproduction (MAR) in 10 spinal injury patients (7 with paraplegia > T11; 1 with paraplegia ≤ T11; 2 with quadriplegia) an average of 4.5 years after the injury. Patients had a mean age of 28.5 years (range: 18 to 36 years). Nine had persistent reflex erections. After IC injection of prostaglandin E, 10 to 30 mg of Gutron® was administered by slow IV infusion. Spermatozoa

were collected during antegrade ejaculation and/or in previously alkalinised urine.

Result: Ejaculation was obtained in 10 cases (71.4%), either antegrade (7 cases), or retrograde (3 cases). The 4 failures corresponded to ejaculation failure in 3 cases and adverse effects of Gutron® (hypertension) in 1 case. However, storage of spermatozoa could be performed in only 4 cases (40%), as pyospermia or severe necropermia were observed in 6 cases.

Conclusions: Midodrine hydrochloride gives good results in terms of ejaculation in spinal injury patients. However, the quality of semen collected is often poor due to the long interval since the initial trauma. Midodrine hydrochloride, ideally used after antibiotic treatment, can nevertheless constitute an alternative to other techniques.

Key-Words: Spinal cord lesion, ejaculation, midodrine, paraplegia, semen