

PHYSIOLOGIE DE L'ERECTION- PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'ERECTION APRES PROSTATECTOMIE RADICALE (PR) ET TRAITEMENTS

1. Physiologie de l'érection

Le 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 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 qui 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).

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 rigidité de la verge. La contraction des muscles ischiocaverneux et bulbocaverneux augmente encore cette rigidité.

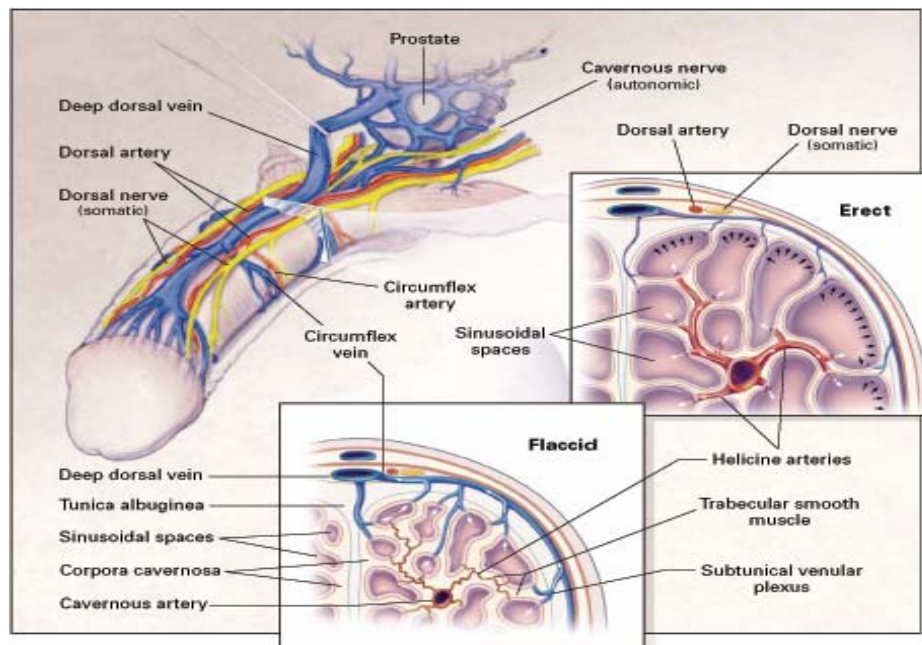
L'érection peut donc être assimilée à un phénomène vasculo-nerveux complexe comparable à une éponge vasculaire active et autonome.

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.

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) synthétisé par les fibres nerveuses non-adrénérgiques non-cholinérgiques ou l'endothélium des espaces sinusoïdes 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 (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.

2. Physiopathologie de la dysfonction érectile (DE) après prostatectomie radicale (PR)

La DE est une séquelle quasi-constante de la chirurgie du cancer de la prostate (PR). Elle est classiquement attribuée à une lésion des bandelettes nerveuses végétatives (nerfs caverneux) et des artères destinées aux formations érectiles péniennes. Ces éléments vasculo-nerveux sont accolés aux faces latérales de la prostate et peuvent donc être endommagés 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 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, car la simple dissection des bandelettes neurovasculaires est susceptible de les léser.

Lorsque les bandelettes nerveuses sont délibérément sectionnées dans un but carcinologique, la perte d'érections spontanées est souvent définitive, imposant alors le recours à des traitements médicamenteux injectables ou à des dispositifs médicaux/chirurgicaux pour permettre un rapport sexuel (cf paragraphe sur le traitement de la DE post PR).

La connaissance des mécanismes physiopathologiques de la DE après PR est fondée sur : 1) des études de modèles animaux reproduisant une lésion des nerfs caverneux ; 2) l'analyse des modifications histologiques et échodoppler péniennes décrites chez des patients ayant subi cette intervention.

Deux publications ont rapporté les résultats de biopsies des corps caverneux réalisées avant/après PR. Il a 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 (Schwartz, Wong et al. 2004; Iacono, Giannella et al. 2005). Des études chez l'animal ont attribué cette perte de cellules musculaires lisses à leur entrée en apoptose après la section des nerfs caverneux (Klein, Miller et al. 1997). Ces lésions s'aggravent entre le deuxième et le douzième mois après la PR (Iacono, Giannella et al. 2005) et peuvent se manifester cliniquement par une diminution de la taille du pénis.

L'évolution de l'atteinte nerveuse à l'origine de la DE n'a encore jamais été explorée chez l'homme. L'étude du processus de régénération des nerfs caverneux nécessite la réalisation de biopsies des corps caverneux avant/après PR pour immunomarquage des terminaisons nerveuses et dosage des neuromédiateurs ou bien une évaluation par tests neurophysiologiques. Ce genre d'étude a été effectué chez le rat mais jamais chez l'homme si bien que les capacités et la cinétique de régénération des nerfs caverneux après PR restent encore inconnues. En particulier, il n'est pas démontré que l'absence de régénération nerveuse soit à l'origine de la non-récupération des érections à long terme.

Les résultats d'études sur la régénération des nerfs caverneux chez le rat Sprague Dawley ont montré qu'en cas de lésion unilatérale d'un nerf caverneux, la régénération est possible à partir des fibres du côté controlatéral. En revanche, en cas de section bilatérale, aucune régénération n'a été notée entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois (Jung, Kwak et al. 1999). Une régénération serait donc possible à la seule condition qu'il persiste des fibres nerveuses résiduelles. Ces résultats doivent être modérés par des considérations anatomiques avant d'être transposés à l'homme et pouvoir affirmer qu'une absence de régénération nerveuse est à l'origine de la persistance de la DE après PR. En effet, chez le rat, le nerf caverneux est une branche unique, facilement individualisable et dont la section complète est aisée. Chez l'homme, les nerfs caverneux se présentent sous forme de fines ramifications nerveuses, difficilement individualisables, entremêlées avec des branches vasculaires et dont il est impossible de déterminer avec certitude si elles ont été sectionnées en totalité lors d'une PR. Par ailleurs, une ablation même bilatérale des nerfs caverneux ne supprime pas entièrement l'influx nerveux végétatif pénien car celui-ci peut être véhiculé par des branches du nerf pudendal avec lesquelles ils sont anastomosés

(Benoit, Droupy et al. 1999; Colombel, Droupy et al. 1999). Il est d'ailleurs classique d'observer des situations où les érections récupèrent spontanément (et parfois même ne sont pas altérées) après PR malgré une section délibérée des deux nerfs caverneux, témoignant d'une compensation de la production de neuromédiateurs par des voies nerveuses accessoires.

Ainsi, à ce jour, les seules anomalies histologiques documentées chez l'homme et pouvant être à l'origine de la DE après PR sont l'altération des cellules musculaires lisses et du tissu conjonctif. L'implication de l'absence de régénération nerveuse dans la pérennisation de ces troubles n'est pas démontrée.

Les explorations échodoppler ont permis d'approfondir les connaissances physiopathologiques de la DE post-PR. Deux types d'anomalies ont ainsi été décrites : une insuffisance artérielle et les fuites veineuses. L'insuffisance artérielle est attribuée à la lésion per opératoire d'une artère pudendale accessoire donnant naissance aux artères caverneuses (Benoit, Droupy et al. 1999; Droupy, Hessel et al. 1999).

Le dysfonctionnement veino-occlusif pénien (fuites veineuses dans la veine dorsale de la verge lors d'une érection médicalement assistée) est une anomalie imprévisible et dont la physiopathologie est mal connue. Son incidence augmente avec le temps (incidence <4ème mois post-opératoire : 14% ; <8ème mois: 21% ; <12ème mois : 35% ; >12ème mois : 50%) (Mulhall, Slovick et al. 2002). Elle se manifeste cliniquement par l'apparition progressive d'une résistance aux traitements pro-érectiles (injections de PGE1) et constitue un facteur de mauvais pronostic puisque la probabilité de récupérer ultérieurement des érections normales est inférieure à 10% lorsque cette anomalie vasculaire est présente. La tendance actuelle est de considérer que les fuites veineuses sont liées à l'apoptose des cellules musculaires lisses et conjonctives des espaces sinusoïdes secondaire à une lésion des nerfs caverneux (Klein, Miller et al. 1997; User, Hairston et al. 2003). Enfin, la section élective des nerfs caverneux entraîne une altération du métabolisme de l'endothélium des espaces sinusoïdes avec une altération de production de NOe (Podlasek, Gonzalez et al. 2001).

L'abolition prolongée des érections physiologiques est à l'origine d'une ischémie chronique des corps caverneux 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 accélère la fibrose des espaces sinusoïdes rendant alors inefficace la plupart des traitements.

Au total, les principales anomalies rapportées chez l'homme et permettant d'expliquer le développement d'une DE post PR sont : 1) la perte de cellules musculaires lisses et l'altération du tissu conjonctif bordant les espaces sinusoïdes des corps caverneux et 2) des anomalies vasculaires à type d'insuffisance artérielle et/ou de dysfonctionnement veno-occlusif en rapport

avec la perte de cellules musculaires lisses. L'ensemble de ces données permet de considérer la DE post PR comme un trouble vasculaire complexe.

3. Traitements actuels de la DE après PR

Le principe du traitement de la DE après PR est d'empêcher la survenue d'une ischémie chronique 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 grâce à l'augmentation de l'apport sanguin. 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 (Katz, Salomon et al. 2002; Salomon, Anastasiadis et al. 2002; Anastasiadis, Salomon et al. 2003). Après ce délai, la qualité des érections spontanées n'évolue plus. Globalement le taux de récupération d'érections sans assistance médicale est de 30% à 2 ans.

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. L'existence d'une anomalie vasculaire est un facteur de mauvais pronostic.

– L'autoinjection intracaverneuse de prostaglandine E1

Le traitement de référence de la DE après la PR est l'injection intra péniennne de prostaglandine E1 (Edex® ou Caverject®) 2 à 3 fois par semaine et avant chaque rapport sexuel (Montorsi, Guazzoni et al. 1997). Ce traitement a pour objectif principal de permettre les rapports sexuels en déclenchant des érections quasi immédiates. Il pourrait aussi constituer une forme de rééducation sexuelle favorisant la réapparition d'érections spontanées bien qu'aucune étude randomisée n'ait jamais été effectuée pour le démontrer. Dans l'étude de Montorsi (Montorsi, Guazzoni et al. 1997), une injection systématique prostaglandine E1 trois fois par semaine chez des patients ayant eu une PR 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 plus rare et l'efficacité des injections intracaverneuses est diminuée. Celles ci doivent être débutées le plus tôt possible: après 4 mois, le taux de réponse aux injections est de 40%, alors qu'il est de 70% avant cette date.

Par ailleurs, l'injection intra-caverneuse de PGE1 peut entraîner des effets secondaires tels qu'un priapisme (érection bloquée douloureuse), l'apparition de nodules fibreux entraînant une courbure de verge (10%) (Purvis, Egdetveit et al. 1999), des saignements au point de ponction ou par l'urètre et surtout des douleurs empêchant toute pénétration. Dans notre expérience, la douleur moyenne pendant l'érection déclenchée par injection de PGE1 est de 3,5/10 (10= douleur maximale imaginable). Pour ces raisons, l'observance du traitement à 6 mois est d'environ 60% (Purvis, Egdetveit et al. 1999).

– **Les Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V**

Plusieurs essais de traitement avec inhibiteur de la phosphodiesterase de type V (IPDE-V) (ex : Sildénalfi, Viagra®, Cialis®, Lévitra®) ont été proposés dans le traitement de la DE après PR, seuls ou en association avec les injections intracaverneuses de prostaglandines. 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. (Zagaja, Mhoon et al. 2000) (Montorsi, Nathan et al. 2004) Plus récemment, Schwartz (Schwartz, Wong et al. 2004) a montré qu'une prise précoce et systématique de sildénafil à la dose de 100 mg au coucher avait un effet trophique sur les corps caverneux en augmentant la quantité de cellules musculaires lisses. Le principal inconvénient de ce traitement est son coût non remboursé par la sécurité sociale : environ 50 Euros par boîte de 4 comprimés.

– **Les autres traitements**

Enfin, les autres traitements de la DE après PR sont représentés par les vacuums ou la mise en place de prothèse pénienne. Le **vacuum** serait efficace dans 92% des cas mais seulement 11% des patients accepteraient ce traitement à moyen terme (Baniel, Israilov et al. 2001). Ce dispositif médical pourrait avoir une action trophique sur le pénis et être utilisé en complément des injections intra-caverneuses avec un anneau compressif à la base de la verge dans les formes rebelles de DE avec une fuite veineuse.

En dernier recours, la mise en place d'**une prothèse pénienne** peut être proposée. Cette intervention chirurgicale est un geste définitif qui consiste à mettre en place des cylindres dans les corps caverneux. Elle est proposée lorsqu'il n'y a plus d'espoir de récupération spontanée (exemple : pas de préservation des nerfs caverneux et absence de récupération spontanée deux ans après la prostatectomie radicale) et/ou que les injections intra caverneuses ne sont pas supportées. Il existe plusieurs types de prothèse qui peuvent être semi rigides ou gonflables. Les prothèses gonflables (3 pièces) sont les plus sophistiquées car elles permettent de contrôler l'état de flaccidité et d'érection pénienne par l'intermédiaire d'une petite pompe (invisible) mise en place à l'intérieur du scrotum (voir animation :

implants péniers pour troubles de l'érection). Le taux de satisfaction est très élevé et les sensations cutanées sont en général inchangées. L'intervention est plus difficile en cas de fibrose des corps caverneux et plus risquée en cas de diabète (risque d'infection du matériel plus élevé).

– **Coût des traitements de la DE post PR**

- Prostaglandine E1 (Edex®) : boîte de deux cartouches 27,49 € (cartouche 10 µg/ml ou 20 µg/ml) remboursé à 100% par la sécurité sociale en cas de DE après PR. Le protocole couramment admis est celui décrit par Montorsi (Montorsi, Guazzoni et al. 1997) : 2-3 injections par semaines pendant 2 ans.
- Coût d'un vacuum (Esteem®): 457 Euros TTC. Non remboursé. NB : le dispositif est disponible en Sex shop à des prix très variable mais la qualité du dispositif n'est pas forcément assurée !
- Coût d'une boîte de 4 cp d' IPDE-V (exemples : Viagra®, Levitra®, Cialis®): 50 Euros. Non remboursé. NB : il existe maintenant des boîtes de 12 cp (ex : Levitra) avec un prix du comprimés nettement moins cher. Mais attention : toutes les pharmacies n'affichent pas le même prix.
- Coût d'une prothèse pénienne : 2500 Euros + 5 jours d'hospitalisation en chirurgie. Cette intervention est prise en charge par la sécurité sociale.

– **Perspectives de traitement de la DE post PR**

Des études sont en cours chez l'animal pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à favoriser la régénération nerveuse et vasculaire pénienne par injection intracaverneuse de facteurs de croissance (Jung, Spencer et al. 1998). La thérapie cellulaire par injection de cellules souches mésenchymateuses d'origine médullaire (Bivalacqua, Deng et al. 2006) ou de cellules souches nerveuses a fait l'objet d'expérimentations animales et des résultats concluants ont été rapportés. Un essai clinique de thérapie cellulaire aura lieu prochainement dans notre service après avoir reçu un avis favorable de l'INSERM et du Ministère de la Santé (Juin 2007).

Références

- Anastasiadis, A. G., L. Salomon, et al. (2003). "Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome." Urology **62**(2): 292-7.
- 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.
- Baumhakel, M., N. Werner, et al. (2006). "Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease." Eur Heart J **27**(18): 2184-8.
- Benoit, G., S. Droupy, et al. (1999). "Supra and infralevator neurovascular pathways to the penile corpora cavernosa." J Anat **195 (Pt 4)**: 605-15.
- 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.
- Colombel, M., S. Droupy, et al. (1999). "Caverno-pudendal nervous communicating branches in the penile hilum." Surg Radiol Anat **21**(4): 273-6.
- 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): 1987-91.
- El-Sakka, A. I., M. U. Hassan, et al. (1998). "Effect of cavernous nerve freezing on protein and gene expression of nitric oxide synthase in the rat penis and pelvic ganglia." J Urol **160**(6 Pt 1): 2245-52.
- Giuliano, F., O. Rampin, et al. (1996). "[Experimental approach to reflex erection in rats: modeling and functional neuroanatomy of the involved nerve pathways]." Prog Urol **6**(1): 81-6.
- Iacono, F., R. Giannella, et al. (2005). "Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy." J Urol **173**(5): 1673-6.
- Jackson, K. A., S. M. Majka, et al. (2001). "Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells." J Clin Invest **107**(11): 1395-402.
- Jung, G. W., J. Y. Kwak, et al. (1999). "IGF-I and TGF-beta2 have a key role on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in rats." Int J Impot Res **11**(5): 247-59.
- 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): 1899-904.
- Katz, R., L. Salomon, et al. (2002). "Patient reported sexual function following laparoscopic radical prostatectomy." J Urol **168**(5): 2078-82.
- Kinnaird, T., E. Stabile, et al. (2004). "Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms." Circulation **109**(12): 1543-9.
- Klein, L. T., M. I. Miller, et al. (1997). "Apoptosis in the rat penis after penile denervation." J Urol **158**(2): 626-30.
- Lazarus, H. M., S. E. Haynesworth, et al. (1995). "Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use." Bone Marrow Transplant **16**(4): 557-64.

- Liechty, K. W., T. C. MacKenzie, et al. (2000). "Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep." Nat Med **6**(11): 1282-6.
- Lowe, J. B., 3rd, D. A. Hunter, et al. (2006). "The effects of cavernous nerve grafting following surgically induced loss of erectile function in a large-animal model." Plast Reconstr Surg **118**(1): 69-80.
- 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): 1408-10.
- Montorsi, F., H. P. Nathan, et al. (2004). "Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial." J Urol **172**(3): 1036-41.
- 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): 1371-5.
- Perin, E. C., H. F. Dohmann, et al. (2003). "Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure." Circulation **107**(18): 2294-302.
- Pittenger, M. F. and B. J. Martin (2004). "Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics." Circ Res **95**(1): 9-20.
- 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.
- Prockop, D. J. (1997). "Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues." Science **276**(5309): 71-4.
- Purvis, K., I. Egdetveit, et al. (1999). "Intracavernosal therapy for erectile failure--impact of treatment and reasons for drop-out and dissatisfaction." Int J Impot Res **11**(5): 287-99.
- Salomon, L., A. G. Anastasiadis, et al. (2002). "Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy." Eur Urol **42**(4): 338-43.
- Schwartz, E. J., P. Wong, et al. (2004). "Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy." J Urol **171**(2 Pt 1): 771-4.
- 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): 427-35.
- 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): 1175-9.
- Walsh, P. C. and P. J. Donker (1982). "Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention." J Urol **128**(3): 492-7.
- Zagaja, G. P., D. A. Mhoon, et al. (2000). "Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy." Urology **56**(4): 631-4.