

C. Pause, D. Chatton
et M. Archinard

EFFETS SECONDAIRES MÉDICAMENTEUX ET DYSFONCTIONS SEXUELLES

Les dysfonctions sexuelles peuvent être secondaires à un trouble organique, psychique et/ou médicamenteux. Les psychotropes, spécialement les antidépresseurs et les neuroleptiques, ainsi que les antihypertenseurs, en particulier les bêta-bloquants et les diurétiques, sont les plus souvent incriminés. Parmi ces deux classes médicamenteuses, le moclobémide (Aurorix®) et la néfazodone (Néfadar®) pour les antidépresseurs, la clozapine (Léponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) pour les neuroleptiques, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les anticalciques pour les antihypertenseurs, ont une moindre toxicité sexologique. Celle-ci est en général dose-dépendante et sans amélioration significative au cours du temps. Les troubles sexuels les plus fréquemment causés par des médicaments sont une baisse de la libido, un retard de l'éjaculation et de l'orgasme, ainsi qu'une insuffisance érectile.

Mots clés : dysfonctions sexuelles • médicaments • antidépresseurs • neuroleptiques • antihypertenseurs

SEXUAL SIDE EFFECTS OF DRUGS

Sexual dysfunctions can be caused by an organic or a psychological trouble, and/or by medicines. Psychotropic drugs, especially antidepressants and neuroleptics, as well as antihypertensives, particularly beta-blockers and diuretics, are most often encountered. Among these two groups of drugs, moclobemide and nefazodone for the antidepressants, clozapine and olanzapine for the neuroleptics, as well as angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for the antihypertensives, have the least sexual side effects. In general, sexual side effects are dose-dependent and do not improve with time. The most frequent sexual side effects are a reduced sexual desire, a retarded ejaculation and orgasm, and erectile difficulties.

Med Hyg 2000; 58: 1129-32

Introduction

L'objectif de cet article est de faire le point, par une revue de la littérature récente, sur les principaux médicaments impliqués dans les dysfonctions sexuelles (DS), par le biais de leurs effets secondaires. Ce travail ne se veut pas exhaustif, et l'on y retrouvera l'orientation psychiatrique de ses auteurs, mais aussi la très nette prédominance dans la littérature de ces dernières années d'articles concernant les psychotropes et plus spécialement encore des antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS). Rappelons que les grands troubles psychiatriques (affectifs, anxieux et psychotiques), sont en soi déjà responsables de difficultés sexuelles.

La littérature essaie d'attirer de plus en plus l'attention des praticiens sur les effets sexuels néfastes de ces médicaments très fréquemment prescrits, et de les encourager à interroger activement leurs patients. La fatalité de ces effets secondaires est combattue, en proposant comme on le verra différentes alternatives thérapeutiques.

On ne parlera que brièvement de l'impact des antihypertenseurs sur la sexualité, qui ne font l'objet que de très peu de travaux spécifiques récents.

Réponses aux questions les plus fréquentes

De quelle manière un médicament peut-il influencer les fonctions sexuelles ?

Les mécanismes d'action sont multiples, impliquant de nombreuses substances endogènes. Certaines inhibent l'une ou l'autre des fonctions sexuelles (libido, lubrification, érection, orgasme, éjaculation), d'autres facilitent ces mêmes fonctions (tableaux 1 et 2).¹

Chaque classe de médicaments a tendance à faire plus facilement certains types de DS. Par exemple, la sérotonine jouant un rôle prépondérant au niveau de l'éjaculation et de l'orgasme, les antidépresseurs sérotoninergiques ont le plus souvent comme effet secondaire sexuel un retard de l'éjaculation voire une anorgasmie.

Par ailleurs, dans une même classe médicamenteuse, l'impact sur la sexualité peut varier en raison d'affinités différentes pour différents neurorécepteurs. On suppose par exemple que le profil sexologique favorable de la néfazodone serait dû au blocage sélectif des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{2a} et 5-HT_{2c}.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Activité alpha-1 adrénergique • Activité bêta-2 adrénergique • Activité cholinergique • Dopamine • (Estrogène (femme)) | <ul style="list-style-type: none"> • Histamine • Oxyde nitrique • Prostaglandines • Testostérone |
|--|--|

Tableau 1. Substances ou activités endogènes ayant un effet favorable sur la fonction sexuelle.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Activité alpha-2 adrénergique • Cortisol • (Estrogène (homme)) • Progestérone | <ul style="list-style-type: none"> • Prolactine • Sérotonine • Hormones thyroïdiennes |
|--|--|

Tableau 2. Substances ou activités endogènes ayant un effet défavorable sur la fonction sexuelle.

Diagnostic différentiel des troubles sexuels : quand doit-on penser aux effets secondaires médicamenteux ?

Pour n'importe quelle dysfonction sexuelle, chez tous les patients prenant régulièrement un ou des médicaments, même sous forme de gouttes oculaires.

En effet, toutes les DS peuvent résulter partiellement ou totalement d'un traitement médicamenteux. Cela va ainsi d'une perturbation du désir sexuel (augmentation ou diminution), en passant par des anomalies de l'érection (priapisme ou impuissance), de la lubrification, de l'orgasme et de l'éjaculation (prématurée, retardée ou totalement inhibée), etc.

En dehors des classes médicamenteuses officiellement répertoriées pour leur impact sur la sexualité, on ne devrait cependant pas exclure l'éventualité d'un effet sur la fonction sexuelle, spécialement s'il y a une association médicamenteuse et un lien temporel direct avec l'introduction du médicament. On retrouve régulièrement dans la littérature une différence considérable entre le rapport spontané d'effets secondaires sexuels par le patient et leur recherche active par le médecin. La toxicité sexologique médicamenteuse est donc selon toute vraisemblance sous-estimée !

Enfin, le mode d'administration ne semble pas pouvoir exclure une atteinte sexuelle puisque l'on a constaté par exemple que des gouttes oculaires de bêta-bloquant (traitement d'un glaucome) entraînaient parfois des DS.¹

Quels sont les troubles sexuels les plus fréquemment causés par des médicaments ?

La baisse du désir sexuel, le retard de l'éjaculation

- Néfazodone (Néfadar®)
- Nortriptyline (Nortrilen®)
- Amitriptyline (Saroten®)
- Imipramine (Tofranil®)
- Trimipramine (Surmontil®)
- Clomipramine (Anafranil®)
- Fluoxétine (Fluctine®)
- Sertraline (Zoloft®)
- Paroxétine (Deroxat®)
- Fluvoxamine (Floxylfral®)
- Venlafaxine (Efexor®)
- Citalopram (Séropram®)
- Moclobémide (Aurorix®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Thioridazine (Melleril®)
- Clotiapine (Entumine®)
- Chlorpromazine (Chlorazin®)
- Risperidone (Risperdal®)
- Clozapine (Léponex®)
- Olanzapine (Zyprexa®)
- Aténolol (Ténormin®)
- Chlortalidone (Hygroton®)
- Furosémide (Lasix®)
- Énalapril (Réniten®)
- Nifédipine (Adalat®)
- Cyproheptadine (Périactin®)
- Sildénafil (Viagra®)

Glossaire des médicaments selon ordre d'apparition.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crenshaw TL, Goldberg JP. Sexual pharmacology: Drugs that affect sexual function. New York: Norton, 1996.
2. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
3. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl. 6): 12-21.
4. Segraves RT. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 4): 48-54.
5. Dewan MJ, Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 96-101.
6. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: A critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85.
7. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effects of SSRI antidepressants on ejaculation: A double blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-81.
8. Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wiselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: Focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl. 2): 53-62.
9. Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, et al. The safety profile of nefazodone. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl. 2): 31-8.
10. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 712-26.
11. Collaborative working group on clinical trial evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 12): 17-22.
12. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophre-

lation et de l'orgasme, et l'insuffisance érectile.

En effet, si l'on se limite à deux types de psychotropes (antidépresseurs et neuroleptiques) et aux anti-hypertenseurs qui sont les classes médicamenteuses les plus souvent incriminées et les plus étudiées, c'est ce profil d'effets secondaires sexuels que l'on retrouve. L'éjaculation précoce, une des dysfonctions sexuelles les plus fréquemment rencontrées, n'est en revanche jamais secondaire à un traitement médicamenteux.

Quel est le profil de toxicité sexologique des antidépresseurs tricycliques ?

Parmi les tricycliques (la nortriptyline, l'amitriptyline, l'imipramine, la trimipramine*, etc.), c'est la clomipramine la plus souvent utilisée en Suisse, qui est malheureusement une des substances de cette famille à avoir le plus d'impact sur la sexualité, avec environ 40% de retard ou d'absence de l'éjaculation, 20% de perturbation de la libido et 15% de troubles érectiles.¹ La nortriptyline semble la moins néfaste, sexuellement, dans ce groupe.

Quel est le profil de toxicité sexologique des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ?

Les ISRS, (fluoxétine, sertraline, paroxétine, fluvoxamine) font principalement des éjaculations retardées et des anorgasmies (entre 4 et 67% des cas suivant la molécule, la posologie et la méthode d'investigation).^{2,3,4}

Le citalopram n'apparaît que dans les études très récentes, n'étant commercialisé aux États-Unis que depuis 1998. Il semble néanmoins qu'il ait le même profil que les autres.^{5,6}

Globalement, les divers ISRS, ainsi que la venlafaxine, ont les mêmes effets secondaires sexuels, pouvant provoquer également une baisse de la libido et des troubles érectiles. La fluvoxamine a couramment été considérée comme moins néfaste au niveau de la sexualité, mais cela n'a pas été démontré dans la littérature.^{2,5,6} On a cependant montré qu'elle retardait moins l'éjaculation que les autres ISRS chez des éjaculateurs précoces.⁷ La seule différence statistiquement significative entre ces différentes substances est que la paroxétine provoquerait plus de retard de l'éjaculation et de difficultés érectiles.²

Dans le cadre de la plus grande étude prospective effectuée à ce jour sur le sujet, avec 344 patients sous fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine ou sertraline, 58% des patients présentaient une dysfonction sexuelle.²

Quels sont les antidépresseurs de choix pour leur moindre toxicité sexologique ?

La néfazodone inhibe sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine et bloque

les récepteurs postsynaptiques 5-HT_{2a} et 5-HT_{2c}. Elle aurait significativement moins d'effets négatifs sur la sexualité que les ISRS.^{8,9}

De même, le moclobémide, un inhibiteur réversible sélectif de la mono-amine oxydase, a relativement peu d'effets secondaires sexuels.²

Quels sont les effets secondaires sexologiques des neuroleptiques ?

Les neuroleptiques «typiques», halopéridol, thioridazine, clotiapine, etc. entraînent principalement une baisse de la libido (environ 35% des cas), des troubles érectiles (environ 20%) et des dysfonctions éjaculatoires et orgasmiques (environ 20%).

A noter cependant que dans 20% des cas il y a une augmentation de la libido, probablement principalement liée à la réduction des symptômes psychotiques. Parmi ces médicaments, la thioridazine et la chlorpromazine sont les plus néfastes au niveau de la sexualité.¹

Concernant les neuroleptiques «atypiques»**, la risperidone a une toxicité sexologique à peu près similaire.¹⁰ En revanche, la clozapine et l'olanzapine seraient les neuroleptiques les moins défavorables,^{11,12} l'explication la plus couramment avancée étant leur absence d'effet sur la prolactine.¹³ Une étude récente n'a cependant pas montré de différence entre l'halopéridol et la clozapine.¹⁴

Quel est le profil de toxicité sexologique des antihypertenseurs ?

A noter le peu de littérature récente à ce sujet et le biais lié au fait que les hypertendus non traités ont déjà statistiquement plus de DS que les normotendus. On peut cependant tirer les grandes lignes suivantes pour les quatre grandes classes d'antihypertenseurs:¹

- les bêta-bloquants diminuent l'activité bêta-adrénargique et augmentent l'activité sérotoninergique, provoquant principalement des troubles du désir et de l'érection. Les bêta-bloquants spécifiques tels que l'aténolol (anti-bêta 1) peuvent également faire des DS, bien que de manière moins marquée;
- les diurétiques augmentent la prolactine et les œstrogènes. Ils entraînent ainsi principalement des troubles du désir et de l'érection, la chlortalidone paraissant être la plus toxique et le furosémide le moins;
- les antihypertenseurs de choix pour minimiser le risque de DS sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (par exemple énalapril) qui peuvent quand même entraîner parfois des troubles érectiles;
- les anticalciques (par exemple nifédipine) responsables principalement de troubles du désir.¹

** Un neuroleptique est considéré comme atypique s'il permet d'obtenir un effet antipsychotique sans avoir en même temps d'effets secondaires extrapyramidaux.

nia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407-18.

13 Petry RG. Prolactin and antipsychotic medications: Mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; 35 (Suppl.): 67-73.

14 Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 631-3.

15 Gitlin MJ. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Medscape Mental Health* 1998; 3.

16 Rotschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1514-6.

17 Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 328-31.

Adresse des l'auteurs :

Drs Christophe Pause
et Dominique Chatton
Unité de gynécologie psychosomatique
et de sexologie
Division de psychiatrie de liaison
Rue des Pitons 15
1205 Genève

Dr Marc Archinard
Division de psychiatrie de liaison
Boulevard de la Cluse 51
1205 Genève

Est-ce que les effets secondaires sont proportionnels à la dose du médicament ?

Oui, ils sont en général dose-dépendants, mais il y a des exceptions : le priapisme peut se produire par exemple avec de nombreux neuroleptiques, à n'importe quelle dose et à n'importe quelle phase du traitement.

Peut-on escompter une résolution spontanée des effets secondaires sexuels ?

Non, en général il n'y a pas d'amélioration significative avec le temps, ce qui implique que de proposer au patient de «temporiser» n'est pas une alternative satisfaisante. ²

Quelle attitude avoir en cas de suspicion d'effets secondaires sexuels médicamenteux ?

Premièrement réduire la dose lorsque cela est possible, puis si nécessaire (après un délai dépendant de la demi-vie, par exemple quelques jours pour les ISRS, sauf pour la fluoxétine où il faut plusieurs semaines) substituer par un médicament à moindre toxicité sexologique.

Certains auteurs préconisent, lorsque les mesures précédentes s'avèrent impossibles ou inefficaces, d'adjoindre un «antidote» (par exemple la

yohimbine, la cyproheptadine, etc.)¹⁵ ou encore de considérer la possibilité de ce que les Anglo-saxons appellent des «drug holidays» c'est-à-dire l'arrêt ponctuel du médicament incriminé par exemple sur le week-end.¹⁶ Le sildénafil peut aussi être envisagé en cas de trouble érectile d'origine médicamenteuse, des publications commençant à sortir à ce sujet, montrant son efficacité.¹⁷

Conclusion

En cas de dysfonctions sexuelles, les médicaments que l'on doit prioritairement suspecter sont les psychotropes et les antihypertenseurs. Il vaut la peine de rechercher systématiquement ce type d'effets secondaires, facteur de risque important d'une mauvaise compliance, puisque certaines alternatives simples s'offrent aux praticiens. Pour être cohérent, il faudrait s'enquérir du fonctionnement sexuel avant d'introduire ce type de traitement, et informer le patient du risque d'apparition de difficultés sexuelles. D'ailleurs, une anamnèse sexologique de base ne devrait-elle pas être régulièrement pratiquée, même en dehors de toute prescription médicamenteuse ?