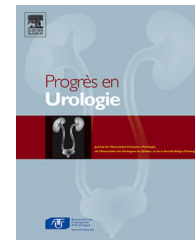




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



La iatrogénie médicamenteuse en médecine sexuelle[☆]

Sexual side effects of pharmacological treatments

F. Giuliano^{a,*}, S. Droupy^b

^a Service de médecine physique et réadaptation, neuro-uro-andrologie, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, hôpital Raymond-Poincaré, AP–HP, 104, boulevard R.-Poincaré, 92380 Garches, France

^b Service d'urologie andrologie, CHU Carémeau, 30000 Nîmes, France

Reçu le 31 octobre 2012 ; accepté le 14 janvier 2013

MOTS CLÉS

Antidépresseurs ;
Hormonothérapie ;
Neuroleptiques ;
Dysfonction sexuelle masculine ;
Dysfonction sexuelle féminine

Résumé

Introduction. — La iatrogénie médicamenteuse en médecine demeure mal connue.

Méthodes. — Une revue de la littérature médicale a été effectuée en considérant les articles répertoriés sur ce sujet. Leur sélection s'est basée sur l'avis d'experts des auteurs.

Résultats. — L'affirmation d'une iatrogénie médicamenteuse repose sur l'imputabilité intrinsèque fondée sur l'histoire clinique et sur l'imputabilité extrinsèque basée sur les connaissances bibliographiques. Au premier rang des médicaments responsables d'effets secondaires sexuels dans les deux sexes figurent les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. Ils peuvent causer une dysfonction érectile (DE) et des troubles de l'éjaculation, et dans les deux sexes des troubles de l'orgasme et du désir. Parmi les médicaments dont le mécanisme d'action est central, les neuroleptiques d'abord, parmi les antalgiques le tramadol et les agonistes morphiniques forts sont également potentiellement délétères à des degrés divers sur les fonctions sexuelles. Parmi les antihypertenseurs, seuls les diurétiques thiazidiques accroissent le risque de DE. Parmi les α -bloquants, la tamsulosine et la silodosine sont assez fréquemment responsables d'anéjaculation, dans une moindre mesure les inhibiteurs de 5 α -réductase sont associés à des troubles sexuels divers chez les hommes traités pour troubles mictionnels liés à une hypertrophie bénigne de prostate symptomatique. Les agonistes de la LH-RH et les anti-androgènes abolissent le désir sexuel chez l'homme, le tamoxifène le diminue souvent chez la femme et cause également des dyspareunies et des sécheresses vaginales. Les médicaments incriminés dans la survenue des priapismes iatrogènes sont décrits. Il existe souvent une intrication entre la pathologie traitée et la responsabilité médicamenteuse dans la survenue d'une

[☆] Cet article fait partie intégrante du rapport « Médecine Sexuelle » du 106^e congrès de l'Association française d'urologie rédigé sous la direction de Florence Cour, Stéphane Droupy et François Giuliano.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.giuliano@uvsq.fr (F. Giuliano).

KEYWORDS

Antidepressants;
 Hormonal treatment;
 Neuroleptics;
 Male sexual
 dysfunction;
 Female sexual
 dysfunction

dysfonction sexuelle, c'est le cas pour les dépressions, les psychoses, l'hypertension artérielle, les douleurs chroniques et les troubles mictionnels, les dysfonctions sexuelles faisant volontiers partie du tableau clinique.

Conclusion. — Les effets secondaires sexuels des médicaments sont fréquents et doivent être systématiquement chez un homme ou une femme se plaignant de dysfonction sexuelle.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. — Sexual side effects of pharmacological agents are not well known.

Methods. — Medical literature was reviewed and combined with expert opinion of the authors.

Results. — Confirmation of a drug iatrogenesis is made by intrinsic imputability based on the clinical history and extrinsic imputability based on published references. First ranking in the list of drugs responsible for adverse sexual effects in both sexes are the selective reuptake inhibitors (SSRI). They can cause erectile dysfunction and ejaculatory disorders, and in both sexes orgasmic and arousal disorders. Among the drugs whose mechanism is primordial are the neuroleptics firstly, among analgics tramadol and strong opioid agonists are also potentially deleterious to different degrees on sexual function. Among antihypertensive drugs only thiazide diuretics increase the risk of erectile dysfunction. Among alpha blockers tamsulosin and silodosin are frequently responsible for anejaculation. On a less serious level, 5 α -reductase inhibitors are associated with sexual disorders in men treated for lower urinary tract symptoms (LUTS) linked to symptomatic benign prostatic hypertrophy. LH-RH antagonists and anti-androgens suppress desire in men, tamoxifen reduces this in women and can also cause dyspareunia and vaginal dryness. The drugs responsible for iatrogenic priapism are also described. A correlation between the pathology treated and the responsibility of the drug for sexual dysfunction can coexist. This is the case for depression, psychosis, hypertension, chronic pain and LUTS; sexual dysfunction is part of the clinical picture.

Conclusion. — Sexual side effects of pharmacological treatments are not unusual and must be systematically surveyed in men and women complaining about sexual dysfunction.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La iatrogénie ou iatrogenèse médicamenteuse en médecine sexuelle est l'ensemble des conséquences néfastes sur la sexualité occasionnées par un traitement médical. Il s'agit en pratique des effets indésirables des médicaments sur la sexualité. Un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue secondaire à ce médicament utilisé à posologie « normale » ou résultant d'un mésusage (utilisation non conforme) au résumé des caractéristiques du produit (RCP). Sont exclues les conséquences d'une intoxication volontaire ou d'une toxicomanie. De manière générale en matière de sexualité, les effets indésirables sont dans l'immense majorité des cas liés aux propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont donc « attendus », prévisibles, fréquents par opposition aux effets indésirables indépendants des propriétés pharmacologiques (immunoallergiques, pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes) du médicament qui sont des réactions, imprévisibles, peu fréquentes souvent graves, l'exemple classique en étant le très rare priapisme à l'héparine. Les médicaments d'une même classe ont le plus souvent un profil de risque commun (effets sur l'éjaculation des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, effet sur le désir des agonistes de la LH-RH...) mais la fréquence des effets indésirables peut être différente pour certains médicaments de la même classe (parmi les α -bloquants troubles de l'éjaculation fréquents avec la tamsulosine et la silodosine, absents avec l'alfuzosine).

L'affirmation d'une iatrogénie médicamenteuse repose sur une analyse comprenant une imputabilité intrinsèque fondée sur l'histoire clinique et une imputabilité extrinsèque basée sur les connaissances bibliographiques. L'imputabilité intrinsèque est déterminée par un score chronologique et un score sémiologique. Le score chronologique est la relation temporelle entre le médicament et l'effet indésirable. Le score chronologique varie selon le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à l'exposition médicamenteuse, l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt de l'exposition au médicament, la récurrence ou non en cas de ré-administration du médicament. Au total la chronologie est vraisemblable, plausible ou douteuse. Le score sémiologique de l'effet indésirable varie selon l'existence ou non d'une étiologie non médicamenteuse pour le trouble observé, que le mécanisme d'action du médicament explique ou non l'effet indésirable, la présence d'éventuels facteurs favorisants (exemple risque de priapisme lors d'une injection intracaverneuse de prostaglandine E1 favorisé par l'existence d'une drépanocytose, facteur de risque en soi de priapisme). L'imputabilité extrinsèque repose sur un score bibliographique après analyse de la littérature. Ce score varie de « jamais publié » à inscrit dans le RCP. Les RCP sont publiés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex Afssaps). Tous les produits ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ont un RCP qui résume en particulier les effets indésirables colligés pendant le développement de la molécule.

Tableau 1 L'impuissance vue par...

« L'impuissance » vue par... le Vidal®	L'impuissance vue par... le patient et son médecin	L'impuissance vue par... les essais randomisés
Aténolol, bétatop, ténormine, kerlon, détensiel, soprol, mikélan, célectol, trandate, bétapressine, lopressor, séloken, corgard, trasicor, visken, avlocardyl, hémipralon, artex, timacor, aldomet, équibar, hyperium, alpress, minipress, logroton, moducen, trasitensine, viskaldix, bêta-adalate, logimax, ténordate, tensionorme, aldactone, practon, spiroctan, modamide, aldalix, aldactazine, cyclotériam, isobar, modurétic, practazin, prestole, prinactizide, spiroctazine	Le patient « Ce médicament ne me va pas du tout... vous voyez ce que je veux dire Docteur... » Le médecin « Je suis étonné, car ce n'est pas un bêta-bloquant ! »	Chez l'hypertendu traité par des diurétiques, la dysfonction érectile est observée de façon plus fréquente que sous placebo Chez l'hypertendu traité par des bêta-bloquants, la dysfonction érectile n'est pas observée plus fréquemment que sous placebo
D'après la communication orale de X. Girerd, 2002, Paris.		

La iatrogénie médicamenteuse en médecine sexuelle est potentiellement responsable d'une mauvaise observance du patient pour le traitement incriminé. Combien de patients ont arrêté un traitement antihypertenseur « qui les rendait impuissant » ? Cet exemple permet d'évoquer les nombreuses idées fausses y compris celles présentes dans les RCP concernant l'effet délétère de nombreux médicaments en particulier antihypertenseurs sur la sexualité en général et en particulier sur l'érection (Tableau 1).

Il faut par ailleurs faire état de l'effet nocebo qui est impliqué dans la survenue des effets indésirables d'un médicament donné. Le patient, sachant qu'il prend un médicament, recrée inconsciemment les effets indésirables dont il a pu entendre parler ou qu'il a lus sur la notice.

Le cas le plus fréquent est celui des β -bloquants prescrits pour le traitement de l'hypertension artérielle [1]. Selon une large revue des effets secondaires des β -bloquants prescrits pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque, le risque de dysfonction sexuelle iatrogène est minime [2].

Iatrogénie en médecine sexuelle des antihypertenseurs

Il s'agit avant tout de la dysfonction érectile (DE). Une estimation exacte est difficile du fait du rôle délétère de la maladie hypertensive par elle-même sur la fonction érectile [3] par le biais de la dysfonction endothéliale. L'incidence de la DE iatrogène chez les patients hypertendus traités serait comprise entre 0 et 25% [4]. La survenue d'une DE iatrogène dépend de la classe d'antihypertenseurs prescrits. Les diurétiques thiazidiques sont responsables deux fois plus souvent de DE que le placebo (17% versus 8%) ou que d'autres antihypertenseurs (acébutolol, amlodipine, chlor-thalidone, doxazosine, énalapril) [5]. La spironolactone peut être responsable de DE et de diminution de la libido. Les plus anciens β -bloquants non sélectifs d'action centrale tel que le propranolol pourraient être impliqués dans la survenue de DE [6]. Les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion n'ont pas d'effet délétère sur les fonctions sexuelles en général et sur l'érection en particulier. Il pourrait paradoxalement exister un effet favorable sur la fonction érectile des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) [7]. Il faut redire ici l'importance pour un patient traité pour hypertension artérielle de ne pas arrêter son traitement, l'absence de traitement l'exposant à la survenue d'un accident cardiovasculaire aigu.

Iatrogénie en médecine sexuelle des traitements pharmacologiques des maladies prostatiques

Traitements pharmacologiques des troubles mictionnels associés à l'hypertrophie bénigne de prostate [8]

Comme dans le cas de l'hypertension artérielle, il faut d'abord rappeler la forte prévalence des troubles sexuels chez les patients souffrant de troubles mictionnels d'autant plus que ceux-ci sont sévères. Il s'agit non seulement de DE, mais également de troubles de l'éjaculation à type d'éjaculation retardée, voire absente et de douleur lors de l'éjaculation [9]. Cela rend plus complexe l'estimation exacte de l'incidence des troubles sexuels induits par un traitement médicamenteux dans ce contexte.

Les α 1-bloquants n'altèrent pas la fonction érectile [8]. Leur administration par voie intracaverneuse facilite l'érection [10] et lorsqu'ils sont prescrits pour le traitement de l'hypertension fait apparaître l'incidence de la DE est abaissée par rapport au placebo [5]. Contrairement à ce qui a été proposé à partir d'études non contrôlées [11], il ne semble pas, à la lumière la première étude contrôlée versus placebo dans cette population, que les α 1-bloquants améliorent l'érection [12]. Les α 1-bloquants n'altèrent pas la libido [8]. La tamsulosine [13] et la silodosine [14] sont fréquemment responsables (jusqu'à 28% pour la silodosine) de troubles de l'éjaculation essentiellement à

type d'anéjaculation. Il ne s'agit pas comme cela a été souvent écrit, y compris dans le RCP, d'éjaculation rétrograde [8]. L'anéjaculation causée par la silodosine et la tamsulosine est réversible à l'arrêt du traitement. Il y a confusion fréquente chez les patients entre anéjaculation et anorgasmie [15], cet effet secondaire peut être ainsi cause d'une altération nette de la qualité de vie sexuelle. Le mécanisme de l'anéjaculation causée par la tamsulosine et la silodosine fait possiblement intervenir un effet central de ces deux composés [8]. À l'inverse l'alfuzosine, la térazosine et la doxazosinène ne sont pas responsables de troubles de l'éjaculation [8].

Les inhibiteurs de la 5 α -réductase (finastéride et dutastéride) sont responsables de troubles de l'éjaculation (2,1–7,7%), de DE (4,9–15,8%), et de diminution de la libido (3,1–5,4%) [16,8]. Le mécanisme de ces effets secondaires sexuels multiples n'est pas clairement établi.

La combinaison d'un α 1-bloquant à un inhibiteurs de la 5 α -réductase a logiquement pour conséquence une augmentation de l'incidence des effets secondaires sexuels [17].

Les plantes, serenoa repens et pygeanum africanum, ne semblent pas responsables de dysfonctions sexuelles.

Traitements pharmacologiques du cancer de prostate

Les traitements hormonaux

Le désir sexuel est androgéno-dépendant (cf. chapitre Diminution du désir et déficit en testostérone), la grande majorité des hommes hypogonadiques rapporte une diminution marquée de la libido. Le rôle des androgènes dans la régulation/modulation de la fonction érectile n'est pas clairement établi. Aucune corrélation entre le taux de testostérone et la fonction érectile n'a pu être établie [18]. La survenue d'une DE après castration est fréquente, mais certains patients ont rapporté avoir eu des rapports sexuels avec pénétration dans les vingt ans qui ont suivi l'intervention! [19]. Plusieurs études ont rapporté l'amélioration des capacités sexuelles (érections spontanées, tumescence pénienne nocturne, pensées érotiques et fréquence de masturbation ou de rapport sexuel) des patients hypogonadiques traités par la testostérone [20]. Il faut souligner que, chez ces patients, l'androgénothérapie n'a eu aucun effet sur les érections induites par la visualisation de films sexuellement stimulant alors que les érections associées aux phases de sommeil paradoxales étaient rétablies. Au total on ne dispose pas de preuve d'un rôle modulateur périphérique de la testostérone sur les mécanismes locaux de l'érection. Au niveau cérébral la testostérone est déterminante pour la survenue des érections nocturnes. Il n'existe aucune preuve d'un effet de la testostérone sur l'éjaculation et l'orgasme masculin.

Le blocage androgénique par les analogues de la GnRH est responsable d'une perte du désir sexuel habituellement accompagné d'une DE et d'une diminution volume de l'éjaculat mais 15% des patients gardent un intérêt pour la sexualité et 7% des érections normales trois ans après l'initiation du traitement [21].

Les antiandrogènes bloquent complètement ou partiellement la sécrétion de testostérone, ses récepteurs tissulaires

ou sa transformation en dihydrotestostérone dont l'affinité pour le récepteur des androgènes est dix fois supérieure à celle de la testostérone. Les antiandrogènes non stéroïdiens (nilutamide, flutamide et bicalutamide) sont volontiers utilisés en association avec les agonistes de la GnRH. L'évaluation de la sexualité des patients traités médicalement pour un cancer de prostate est difficile parce que l'antiandrogène non stéroïdien est comparé à la castration chirurgicale ou chimique et parce que jusqu'à 20% des patients refusent de répondre aux questions portant sur leur sexualité. Les antiandrogènes non stéroïdiens semblent avoir un meilleur profil de tolérance sexuelle que les autres médicaments utilisés pour réaliser le blocage androgénique. Cependant, les troubles du désir et la DE surviennent inéluctablement avec le temps. Trois ans après l'initiation du traitement moins d'un tiers des patients conservent une libido et une érection satisfaisante [21]. Les antiandrogènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone), en monothérapie pendant deux à six ans, sont responsables d'importants effets secondaires sexuels: diminution du désir et disparition des érections spontanées sont rapportées chez 90% des patients. La comparaison avec le flutamide pendant une même période de traitement équivalente ne montre que peu de différences en termes d'effets secondaires sexuels [22]. L'utilisation chez certains patients sélectionnés d'un blocage androgénique intermittent permettrait de limiter les effets secondaires sexuels sans prendre de risque avec le contrôle carcinologique. Cette option peut donc être proposée aux patients motivés en cas de récurrence biologique après prostatectomie totale ou radiothérapie.

En écho à ce qui précède le traitement pharmacologique des délinquants sexuels qui doit être associé à un suivi psychologique fait appel à la castration chimique par acétate de cyprotérone ou à un analogue de la LHRH, la triptoréline. Le délai d'action pour obtenir une disparition complète des fantasmes et du comportement inapproprié est d'environ un à trois mois, quel que soit le type de traitement hormonal utilisé (Recommandations de bonne pratique. Prise en charge des auteurs d'agression sexuelle à l'encontre de mineurs de moins de 15 ans [<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/aas.-recommandations.pdf>]).

La spironolactone, le kétoconazole, les estrogènes, la progestérone et les corticostéroïdes altèrent également par un effet antiandrogène sur la fonction érectile et le désir des patients [23,24].

Iatrogénie en médecine sexuelle des médicaments d'action centrale

Il s'agit de la iatrogénie médicamenteuse la plus fréquente. Le contrôle cérébral de la réponse sexuelle périphérique masculine et féminine ainsi que le désir sont très sensibles à de nombreux mécanismes d'action pharmacologiques. Une difficulté récurrente consiste à différencier les rôles respectifs de la pathologie causale exemple la dépression ou certaines psychoses et de leur traitement dans l'altération des fonctions sexuelles. On doit évoquer à nouveau également dans le contexte des troubles de l'humeur ou de certaines pathologies le risque de non-compliance au

traitement du fait de l'existence d'effets secondaires sexuels. Cette non compliançe peut parfois avoir des conséquences graves de type passage à l'acte [25,26].

Les antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline représentent la classe pharmacologique de référence pour le traitement de la dépression. Ils inhibent l'activité du transporteur de la sérotonine au sein du système nerveux central. La sérotonine libérée dans la fente synaptique s'accumule sans être recaptée. La transmission sérotoninergique est ainsi activée, la dépression étant considérée comme liée à un ralentissement de cette neurotransmission. Or la sérotonine exerce une influence inhibitrice sur les fonctions sexuelles masculines et féminines. Pour exemple l'incidence des effets secondaires sexuels de toute nature dans les deux sexes était de 59,1 % chez 1022 sujets traités par ISRS pour dépression [27].

Depuis le début des années 1990, la capacité d'un traitement continu par ISRS à retarder l'éjaculation voire à l'abolir est utilisée pour le traitement de l'éjaculation précoce [28]. Cet effet s'installe en deux à trois semaines après l'initiation du traitement.

La DE est un effet secondaire fréquent des ISRS [29] dont l'incidence peut atteindre jusqu'à 90 % des patients traités [30] ! Sont également fréquemment rapportés chez l'homme des troubles de l'orgasme et une baisse du désir.

Chez la femme, les troubles induits par les ISRS sont le plus souvent une diminution du désir, de l'excitation cérébrale ou subjective et de l'orgasme [31,32].

Témoignant de l'ampleur du problème, de nombreuses études ont cherché à identifier des antidépresseurs permettant d'éviter ces effets secondaires fréquents des ISRS, la mirtazapine, le bupropion [33] ont en particulier été testés. Aucun résultat formel ne se détache clairement de ces travaux. De plus, les modifications d'un traitement antidépresseur peuvent s'avérer délicates. Il est donc recommandé d'être particulièrement à l'écoute des patient(e)s dépressif(ve)s traité(e)s exprimant une plainte en matière de sexualité et de correspondre avec le prescripteur du traitement antidépresseur pour une modification quand elle s'avère possible du traitement [34].

La clomipramine, antidépresseur tricyclique retarde l'éjaculation à l'égal des ISRS [28].

Les neuroleptiques

Il s'agit de substances pharmacologiques agissant au sein du système nerveux central indiqués dans le traitement des psychoses telle que la schizophrénie et certains autres syndromes comportant des hallucinations, du délire et de l'agitation psychomotrice. Le mécanisme d'action cible des neuroleptiques en particulier la neurotransmission dopaminergique cérébrale. Il s'agit d'un système majeur du contrôle de la sexualité.

La description précise des effets secondaires sexuels des neuroleptiques s'avère impossible tant ceux-ci sont disparates : de la DE au priapisme en passant par des troubles du désir et de l'éjaculation chez l'homme et les troubles du désir, de la lubrification et de l'orgasme chez la femme. Il

est ici encore extrêmement difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la maladie psychotique et la iatrogénie médicamenteuse.

Selon une méta-analyse récente, il existe une dichotomie relative entre les neuroleptiques responsable d'hyperprolactinémie et les autres. Les premiers causeraient des dysfonctions sexuelles avec une incidence de 40 à 60 %, citons l'olanzapine, la rispéridone, l'haloperidol, la clozapine, et la thioridazine. La prolactinémie dans ce contexte peut s'élever jusqu'à dix fois la normale chez 60 % des femmes et 40 % des hommes. L'hyperprolactinémie est également impliquée dans la survenue de gynécomastie, de galactorrhée, d'infertilité et d'oligo-aménorrhée. Les seconds neuroleptiques qui n'élèvent pas la prolactinémie, parmi lesquels la quetiapine, la ziprasidone, la perphénazine et l'aripiprazole sont responsables d'une plus faible incidence d'effets secondaires sexuels comprise entre 16 et 27 % [35].

Les antiépileptiques

L'étiologie des dysfonctions sexuelles des épileptiques est multifactorielle faisant intervenir des altérations neurologiques, psychiatriques, endocriniennes, des problèmes psycho-sociaux et dans une certaine mesure une iatrogénie médicamenteuse. La dysfonction sexuelle la plus fréquente est l'altération ou l'absence de désir sexuel et/ou d'excitabilité, voire l'anorgasmie. Les antiépileptiques participeraient à des désordres neuroendocriniens susceptibles d'altérer les fonctions de reproduction chez l'homme et la femme. De rares cas d'hypersexualité ou de paraphilies ont été rapportés, la iatrogénie n'a aucun rôle ici [36].

Citons également les effets secondaires sexuels de la gabapentine indiquée dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Il peut s'agir d'une diminution du désir, d'anéjaculation, d'anorgasmie ou de DE [37].

Les antiparkinsoniens

Les agonistes dopaminergiques, en particulier les composés une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D3, le pramipéxole et le ropinirole, peuvent être responsables de désinhibition, voire d'hypersexualité. La diminution des posologies s'impose alors [38].

Les antalgiques

Le tramadol, analgésique d'action centrale, stimule les récepteurs opioïdes de type μ et inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tramadol est présent seul ou en association dans de nombreuses spécialités antalgiques. L'effet retardateur sur l'éjaculation est clairement démontré [39].

Les antalgiques de niveau 3 ou analgésiques opiacés et opioïdes forts regroupent les agonistes morphiniques forts administrés par voie orale ou parentérale. Ils peuvent être responsables de diminution du désir, leurs effets sédatifs doivent être également pris en compte ainsi que le risque d'hypogonadisme central lors d'un usage prolongé.

Iatrogénie en médecine sexuelle : autres médicaments

Le tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes est le traitement pharmacologique le plus prescrit dans le cancer du sein en cas d'hormono-dépendance chez les femmes avant et après la ménopause. Les effets secondaires sexuels les plus fréquents sont les bouffées de chaleur (85%), la sécheresse vaginale (45%) associée ou non à une dyspareunie (47%) et une baisse de désir sexuel (44%). La baisse du désir est significativement corrélée avec la sécheresse vaginale et/ou la dyspareunie [40].

Les inhibiteurs de l'aromatase (aminogluthétimide, anastrozole, forméstané, létrozole) utilisés également dans le traitement du cancer du sein en association avec le tamoxifène sont également responsables de sécheresse vaginale, de dyspareunie et de diminution du désir sexuel chez près de 20% des femmes pour chacun des symptômes [41].

Citons également les classes pharmacologiques suivantes pour lesquelles un effet anti-érectile a été évoqué chez certains patients : les benzodiazépines anxiolytiques, les antagonistes du récepteur H2 de l'histamine, remplacés par les inhibiteurs de la pompe à proton dans le traitement curatif et prophylactique de l'ulcère gastro-duodéal, les fibrates et les statines largement prescrits pour le traitement des dyslipidémies, parmi les anti-rétroviraux les antiprotéases.

Enfin, il faut évoquer les priapismes iatrogènes. Il s'agit de situations très rares pour chaque médicament pris isolément. Les données de la littérature apparaissent sous forme de « case reports ». Le plus souvent le mécanisme pharmacologique de survenue du priapisme est inconnu, on évoque des phénomènes immuno-allergiques en particulier pour l'héparine. Le **Tableau 2** fournit la liste des médicaments impliqués même si ces cas demeurent exceptionnels. La prostaglandine E1, la papavérine administrées par voie intracaverneuse représentent un traitement de deuxième intention de la DE. Leur prescription doit faire suite à la détermination médicalisée de la posologie optimale. Le surdosage expose à un priapisme pharmacologiquement induit.

Tableau 2 Médicaments ou substances impliqués exceptionnellement dans la survenue de priapismes.

Anticoagulants	Héparine, warfarine
Antihypertenseurs	Dihydralazine, guanéthidine, labétalol, nifédipine, phénoxybenzamine, prazosine
Antidépresseurs et antipsychotiques	Phénelzine, trazodone, hypnotiques, clozapine, diazépam, oxcarbazépine, aripiprazole, lithium, rispéridone
Alpha-bloquants	Tamsulosine, doxazosine, térazosine, prazosine
Stupéfiants – alcool	Cocaïne, éthanol, marijuana
Hormones	Testostérone

Conclusion

La iatrogénie médicamenteuse en médecine sexuelle est désormais mieux décrite même si des progrès restent à faire en particulier dans les aspects d'évaluation et réglementaires. Sa connaissance est indispensable pour prévenir dans des pathologies graves le défaut de compliance vis-à-vis du traitement impliqué auquel elle expose. La substitution du médicament suspecté responsable est délicate car le médecin en charge de la dysfonction sexuelle n'est pas, souvent, le prescripteur du médicament incriminé.

CE QU'IL FAUT RETENIR

- En médecine sexuelle la iatrogénie médicamenteuse doit être systématiquement recherchée.
- La iatrogénie en médecine sexuelle est un facteur de non-compliance au traitement qui peut avoir de graves conséquences en psychiatrie ou dans le contexte de maladies cardiovasculaires. Sa prévention, lorsqu'elle est possible, est indispensable.
- Les effets secondaires sexuels des antidépresseurs et des neuroleptiques sont particulièrement fréquents chez l'homme et la femme. Les responsabilités relatives attribuables à la dépression ou la psychose et à son traitement médicamenteux sont toujours difficiles à déterminer.
- Les traitements hormonaux des cancers de la prostate et du sein sont délétères sur la sexualité en particulier sur le désir.
- Parmi les antihypertenseurs seuls les diurétiques sont délétères sur la fonction érectile.
- Parmi les traitements médicaux des troubles mictionnels associés à l'hypertrophie bénigne de prostate symptomatique, la tamsulosine, la silodosine causent des troubles de l'éjaculation et les inhibiteurs de 5 α réductase causent moins souvent des troubles sexuels divers.
- La substitution voire l'arrêt d'un traitement médicamenteux responsable d'une dysfonction sexuelle doit toujours se faire en étroite concertation avec le médecin prescripteur de ce traitement.

Déclaration d'intérêts

Stéphane Droupy : consultant : Lilly, Ménarini, Takeda, Sanofi, Ferring, Astellas ; orateur : Lilly, Ipsen, Astra-Zeneca, Abbott, Intuitive ; investigateur : Lilly.

François Giuliano : consultant : Lilly, Ménarini, GSK, Bayer, Allergan ; orateur : Lilly, Pfizer, Vivus ; investigateur : Lilly, Johnson & Johnson, GSK.

Références

- [1] Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hacket G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289–98.

- [2] Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351–7.
- [3] Giuliano F, Leriche A, Jaudinot E, Solesse de Gendre A. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes, hypertension, or both. *Urology* 2004;64:1196–201.
- [4] Karavitakis M, Komninos C, Theodorakis PN, Politis V, Lefakis G, Mitsios K, et al. Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment: a review of current guidelines recommendation. *J Sex Med* 2011;8:2405–14.
- [5] Grimm Jr RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Hypertension* 1997;29:8–14.
- [6] Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:285–92.
- [7] Shindel AW, Kishore S, Lue TF. Drugs designed to improve endothelial function: effects on erectile dysfunction. *Curr Pharm Des* 2008;14:3758–67.
- [8] Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU International* 2006;97:34–8.
- [9] Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637–49.
- [10] Costa P, Sarrazin B, Bressolle F, Colson MH, Bondil P, Saudubray F. Efficiency and side effects of intracavernous injections of moxislyte in impotent patients: a dose-finding study versus placebo. *J Urol* 1993;149:301–5.
- [11] Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: a common approach. *BJU Int* 2008;101:22–6.
- [12] Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Tadalafil or tamsulosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2012;61:917–25.
- [13] Giuliano F. Medical treatments for benign prostatic hyperplasia and sexual function. *BJU Int* 2008;102:8–12.
- [14] Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:143–8.
- [15] Shimizu F, Taguri M, Harada Y, Matsuyama Y, Sase K, Fujime M. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. *J Sex Med* 2010;7:1277–83.
- [16] Carbone Jr DJ, Hodges S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: sexual dysfunction and impact on quality of life. *Int J Impot Res* 2003;15:299–306.
- [17] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57:123–31.
- [18] Mills TM, Lewis RW. The role of androgens in the erectile response: a 1999 perspective. *Mol Urol* 1999;3:75–86.
- [19] Heim N, Hursch CJ. Castration for sex offenders: treatment or punishment? A review and critique of recent European literature. *Arch Sex Behav* 1979;8:281–304.
- [20] Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13:297–304.
- [21] Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001;87:47–56.
- [22] Schroder FH, Collette L, de Reike TM, Whelan P, EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000;82:283–90.
- [23] Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. *Drug Saf* 1993;8:414–26.
- [24] Finger WW, Lund M, Slagle MA. Medications that may contribute to sexual disorders: a guide to assessment and treatment in family practice. *J Fam Pract* 1997;44:33–43.
- [25] Ekselius L, von Knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:154–60.
- [26] Labbate LA, Grimes JB, Arana GW. Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1998;43:904–7.
- [27] Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F, Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10–21.
- [28] Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharm Rev* 2012;64:621–44.
- [29] Labbate LA, Croft HA, Oleshansky MA. Antidepressant-related erectile dysfunction: management via avoidance, switching antidepressants, antidotes, and adaptation. *J Clin Psychiatry* 2003;64:11–9.
- [30] Rosen RC, Marin H. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2003;64:5–10.
- [31] Hensley PL, Nurnberg HG. Depression. In: Goldstein I, Meston C, Davis S, Traish A, editors. *Women's sexual function and dysfunction: study, diagnosis and treatment*. Abingdon: Taylor and Francis; 2006. p. 619–26.
- [32] Seagraves R, Balloon R. *Sexual pharmacology: fast facts*. New York: WW Norton & Company; 2003.
- [33] Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62–7.
- [34] Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:111–6.
- [35] Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130–40.
- [36] Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2011;11:887–95.
- [37] Kaufman KR, Struck PJ. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy Behav* 2011;21:324–6.
- [38] Ahlskog JE. Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. *Physiol Behav* 2011;104:168–72.
- [39] Giuliano F. Tramadol for the treatment of premature ejaculation. *Eur Urol* 2012;61:744–5.
- [40] Merits MJ, Beckerman I, de Varies EG, van deer Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well being, in a randomized breast cancer study comparing high-dose and standard dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;86:1546–50.
- [41] Kwan KW, Chlebowski RT. Sexual dysfunction and aromatase inhibitor use in survivors of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:219–24.