

Traitement antipsychotique et dysfonctions sexuelles

Michel Floris, Damien Lecompte, André De Nayer, Claudine Mertens, Laurent Mallet,
Frans Vanden-driessche, Chris Bervoets, Johan Detraux

Introduction

Le cerveau, avec son réseau neuronal complexe et ses milliers de substances neurochimiques, joue un rôle clé dans l'expression du comportement sexuel et de la fonction sexuelle, et ce bien que nombre de mécanismes neuronaux qui médient le comportement coïtal soient localisés dans le tronc cérébral inférieur, dans la moelle épinière et dans les nerfs périphériques. Certains aspects du cycle de la réponse sexuelle sont basés sur une série de réflexes dont l'activation ne requiert pas nécessairement un cerveau intact. Cependant, le cerveau exerce un contrôle ultime sur ces réflexes et a la capacité de les majorer ou de les atténuer. De plus, la production et la perception subjective du désir sexuel, l'intégration et le traitement des stimuli externes et internes qui conduisent à l'intensification ou à la réduction du désir sexuel, l'imagerie, la sensation subjective de l'excitation sexuelle et la conscience d'une réponse orgasmique dans ses perceptions psychiques qualitativement diverses sont tous situés dans le cerveau.

Le comportement sexuel et la fonction sexuelle représentent une série immensément complexe d'événements qui impliquent diverses parties du cerveau, voire la totalité du système nerveux. Différentes aires cérébrales médient différentes fonctions, le cortex cérébral jouant un rôle clé d'intégration en médiant la perception des émotions. L'hypothalamus est essentiel dans la génération de la "sexualité" dans son sens le plus large, mais le striatum et les amygdales jouent aussi un rôle dans cet ensemble complexe. Il existe une sous-spécialisation de l'excitation typiquement mâle versus l'excitation typiquement femelle localisée respectivement dans l'aire préoptique médiane et le noyau ventro-médian de l'hypothalamus. Ce "dimorphisme sexuel" du cerveau est actuellement fondé sur des données solides issues de la recherche portant sur le cerveau humain (1-3). On comprend moins encore les circuits neurochimiques et neurohormonaux qui assurent le relais des messages "sexuels"

d'une partie du cerveau à une autre, des messages qui descendent jusqu'au tronc cérébral inférieur et à la moelle épinière, et de ceux qui vont de la périphérie jusqu'aux régions centrales.

Notre connaissance de la transmission neurochimique de la "sexualité" est pratiquement entièrement basée sur des expériences animales ou sur des effets indésirables de médicaments affectant la transmission centrale et utilisés pour le traitement de troubles psychiatriques ou non. Outre les effets indésirables extrapyramidaux et le gain de poids, les troubles sexuels sont généralement rapportés comme des effets indésirables importants des antipsychotiques (4). Cependant, il est difficile de faire une distinction entre la dysfonction sexuelle induite par les médicaments et celle provoquée par la maladie elle-même et son évolution (5).

"Tant la maladie elle-même que les antipsychotiques peuvent provoquer une dysfonction sexuelle."

Les effets indésirables sexuels peuvent être très gênants pour un patient, même si sa seule activité sexuelle est auto-érotique. De plus, les effets indésirables sexuels et les préoccupations et l'anxiété des patients à ce propos peuvent contribuer à exacerber les symptômes psychotiques. Par ailleurs, les relations des patients peuvent être compromises lorsqu'ils deviennent capables de reconstruire ou de maintenir une bonne intégration sociale et/ou de s'engager dans des relations intimes. Etant donné que la mauvaise observance du traitement antipsychotique d'entretien par les patients est largement imputée à des effets indésirables, il est important que le problème soit pris au sérieux et identifié précocement (5). Malgré l'intérêt croissant porté à ce sujet, on sait relativement peu de choses des types spécifiques ou de la prévalence exacte de la dysfonction sexuelle chez des patients sous psychotropes. On dispose actuellement seulement de données limitées sur les effets du traitement antipsychotique aigu et

Tableau 1: Classification DSM-IV des troubles du désir sexuel, de l'excitation et de l'orgasme, des troubles douloureux et de la dysfonction sexuelle due à un état de santé général (7).

- **Troubles du désir sexuel**
 - trouble du désir sexuel hypoactif
 - trouble de l'aversion sexuelle
- **Troubles de l'excitation sexuelle**
 - trouble de l'excitation sexuelle chez la femme
 - trouble érectile chez l'homme
- **Troubles de l'orgasme**
 - trouble de l'orgasme chez la femme
 - trouble de l'orgasme chez l'homme
 - éjaculation précoce
- **Troubles sexuels douloureux**
 - dyspareunie
 - vaginisme
- **Dysfonction sexuelle due à un état médical général**

prophylactique sur les dysfonctions sexuelles (5, 6). Ceci est probablement dû

aux tabous qui entourent les discussions sur les thèmes sexuels (6).

Classification des dysfonctions sexuelles

Les dysfonctions majeures en tant que telles sont classifiées et définies d'après l'*American Association's (7) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV)* (voir tableaux 1 et 2).

Incidence et prévalence des dysfonctions sexuelles

• **Population générale**
Avant tout, il faut dire que nous avons cherché dans la littérature des études comportant des critères objectifs, mais les quelques études que nous avons trouvées (concernant uniquement des antidépres-

Tableau 2: Critères diagnostiques différentiels pour la dysfonction sexuelle induite par des substances (7).

• **Dysfonction sexuelle induite par des substances (antipsychotiques et/ou autres médicaments)**

Cette dernière catégorie diagnostique décrit des troubles à toute phase du cycle de réponse qui apparaissent durant l'utilisation de la substance ou dans l'intervalle d'un mois d'utilisation de la substance et qui sont entièrement expliqués par les effets physiologiques directs de la substance en question. Les "substances" peuvent être des drogues faisant l'objet d'un abus ou des médicaments prescrits.

Si l'on considère ce diagnostic, plusieurs facteurs peuvent suggérer que la dysfonction est un trouble sexuel primaire plutôt qu'un trouble induit par une substance. Ces facteurs comprennent:

- persistance de la dysfonction pendant plus d'un mois après l'arrêt de l'abus de la substance;
- développement d'une dysfonction qui est significativement plus sévère que celle à laquelle on peut s'attendre vu le type, le taux ou la durée de l'utilisation de la substance;
- des antécédents de dysfonction sexuelle récurrente antérieure.

seurs) utilisaient des mesures objectives discutables. Waldinger et al (8) par exemple, qui ont comparé les effets retardateurs de l'éjaculation des quatre ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline), ont choisi comme mesure objective l'IELT (*intra vaginal ejaculation latency time*), défini comme le délai entre le début de la pénétration vaginale et le début de l'éjaculation intravaginale. Pour mesurer l'IELT, les hommes devaient utiliser un chronomètre. Une meilleure mesure objective a été effectuée par Nofzinger et al (9), qui ont mesuré les variations de la circonférence du pénis au moyen de deux jauges de contrainte au mercure, l'une placée à la base du pénis et l'autre à son extrémité. En considérant ces mesures, on peut se demander si le fait de savoir que les fonctions sexuelles sont mesurées ne réduit pas l'objectivité des mesures. Et vu que la plupart des données sont basées sur des critères subjectifs, toutes doivent être interprétées avec prudence.

"Beaucoup de patients schizophrènes ne rapportent pas spontanément des dysfonctions sexuelles et les cliniciens omettent souvent de les interroger à ce sujet."

A. Les problèmes de fonctionnement sexuel sont extrêmement courants mais rarement reconnus. Les

dysfonctions sexuelles ont rarement été enregistrées dans l'étude classique "*Content of Family Practice*" conduite par le *Department of Family Practice, Medical College of Virginia* (10). Cependant, d'autres investigateurs indiquent qu'elles se produisent chez la moitié de tous les couples (11) et chez 75% de ceux qui suivent une thérapie de couple (12). Des problèmes sexuels sont aussi rapportés par 56% des patients consultant un médecin généraliste, mais sont enregistrés pour 22% seulement d'entre eux (13). Dans une des études de prévalence les plus fréquemment citées (14), qui a inclus des couples s'entendant bien et satisfaits de leur mariage, il est ressorti que 63% des femmes et 40% des hommes avaient éprouvé une dysfonction sexuelle spécifique et que 77% des femmes et 50% des hommes ont rapporté "des difficultés sexuelles générales".

B. Spector et Carey (15) ont effectué une analyse critique de 23 études réalisées au cours des 50 dernières années qui ont tenté de mesurer le taux d'incidence et/ou de prévalence des dysfonctions sexuelles (voir **tableau 3**). Ils ont découvert une variance majeure dans les taux

Tableau 3: Taux de prévalence des dysfonctions sexuelles dans la population générale (15).

• **Troubles du désir sexuel**

- désir sexuel hypoactif
 - femmes 34% (14, 17)
 - hommes 16% (14)

• **Troubles de l'excitation sexuelle**

- Trouble de l'excitation sexuelle chez la femme
 - 11-14% (18, 19)
- Trouble de l'érection chez l'homme
 - 3-9% (14, 20, 21)

• **Troubles de l'orgasme**

- Troubles de l'orgasme chez la femme
 - 10% (22)
- Troubles de l'orgasme chez l'homme
 - 1-10% (11, 21)
- Ejaculation précoce
 - 36-38% (14)

• **Troubles sexuels douloureux**

- Dyspareunie
 - 8-23% (17, 19)
- Vaginisme
 - 12-17% (11, 23)

de prévalence rapportés, de même que des contradictions entre les études. Ces différences sont probablement imputables à la variance des méthodes entre les études et à des problèmes de schéma méthodologique. Dans une étude récente, Laumann et al (16) ont constaté que la prévalence de la dysfonction sexuelle est plus élevée chez les femmes (43%) que chez les hommes (31%). Les résultats ont révélé que la dysfonction sexuelle est un problème de santé publique important et que des problèmes émotionnels contribuent probablement à l'apparition de ces problèmes.

La plupart des études pourraient être critiquées pour ce qui concerne l'échantillonnage (échantillons non représentatifs), les procédures d'évaluation non standardisées

(auto-rapports versus techniques d'entretien), les critères non standardisés utilisés pour définir les dysfonctions et le manque de clarté des données rapportées par les investigateurs quant à savoir s'ils ont essayé de mesurer et de rapporter les données d'incidence ou de prévalence (la plupart des données sont rapportées sous la forme d'un taux de prévalence de la population générale).

• Patients schizophrènes

Un grand nombre de patients schizophrènes souffrent de problèmes sexuels. Si l'on prend en compte l'évolution au cours du temps de la maladie, la phase prémorbide de la schizophrénie est caractérisée par un manque d'intérêt pour l'activité sexuelle due en partie au faible degré de compétence sociale, au manque d'expérience dans les relations sexuelles et à un degré élevé de célibat. Lorsque, durant la phase pré-psychotique immédiate et la poussée psychotique aiguë, le patient schizophrène perd la maîtrise de ses impulsions et éprouve des hallucinations, des délires et des troubles de la pensée, une augmentation de la pulsion sexuelle peut être observée (24).

En ce qui concerne les patients souffrant de schizophrénie chronique, Cournos et al (25) ont constaté que près de la moitié de ces patients avaient été sexuellement actifs durant les 6 mois précédents. Le faible intérêt sexuel et la faible activité sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie chronique doivent être considérés comme étant dus, en partie, au syndrome déficitaire (manque d'intérêt et d'initiative, comportement social médiocre et anhédonie) (5).

Il est difficile de distinguer une dysfonction sexuelle induite par des médicaments de celle provoquée par la maladie et son évolution (5). En outre, des estimations précises sur les dysfonctions sexuelles induites par les médicaments sont difficiles à obtenir, car beaucoup de patients ne les rapportent pas et les cliniciens omettent de les interroger sur ce sujet (26). Néanmoins, il est évident que la dysfonction sexuelle est fréquemment observée chez les patients traités par des agents antipsychotiques (5).

Selon les estimations, les effets indésirables sexuels des médicaments antipsychotiques apparaîtraient chez 30 à 60% des personnes prenant ces médicaments (27).

Physiologie du comportement sexuel

A. A partir d'une simple perspective psychopharmacologique, la réponse sexuelle humaine peut être divisée en trois phases, chacune de ces phases comportant des fonctions neurotransmettrices distinctes et ne se chevauchant relativement pas, à savoir la libido, l'excitation et l'orgasme.

• La libido

La première phase, la libido, est liée au désir sexuel, ou pulsion sexuelle, et est hypothétiquement un phénomène dopaminergique médié par le "centre de récompense" dopaminergique mésolimbique. Cette voie est bien connue pour être le site d'action des drogues dont on abuse, de même que le site des "natural highs". Ce site pourrait non seulement médier l'orgasme, mais aussi le désir libidineux avant l'acte sexuel.

La prolactine exerce une influence négative sur le désir sexuel, ce qui est intéressant sur le plan chimique, car il existe une relation généralement réciproque entre la dopamine et la prolactine. Cependant, la relation entre la prolactine et la dysfonction sexuelle n'est pas bien documentée et est relativement mal comprise.

"De multiples neurotransmetteurs médient les stades physiologiques du comportement sexuel."

• L'excitation

La seconde phase psychopharmacologique de la réponse sexuelle est l'excitation (excitation des organes génitaux périphériques). Chez les hommes, ceci signifie une érection et chez les femmes, une lubrification et une intumescence du vagin. Ce type d'excitation prépare les organes génitaux à la pénétration et aux rapports sexuels. Le message de l'excitation part du cerveau, est relayé par la moelle épinière, passe ensuite dans les fibres nerveuses autonomes périphériques, tant sympathiques que parasympathiques, puis dans les tissus vasculaires et arrive finalement aux organes génitaux.

Le long de cette voie, au moins deux neurotransmetteurs clés sont impliqués, à savoir l'acétylcholine dans l'innervation parasympathique autonome des organes génitaux et l'oxyde nitrique, qui agit sur le muscle lisse des organes génitaux. L'acétylcholine et l'oxyde nitrique favorisent tant les érections chez l'homme que la lubrification et l'intumescence chez la femme.

• L'orgasme

La troisième phase de la réponse sexuelle humaine est l'orgasme, qui s'accompagne d'une éjaculation chez les hommes.

Tableau 4: Les neurotransmetteurs impliqués dans les trois phases de la psychopharmacologie de la réponse sexuelle humaine (28).

Neurotransmetteur					
Libido		Excitation		Orgasme	
+	-	+	-	+	-
Dopamine	Prolactine	NO et acétylcholine		Norépinéphrine	Sérotinine

Tableau 5: Agents pharmacologiques impliqués dans les trois phases de la psychopharmacologie de la réponse sexuelle humaine (28).

Médicament					
Libido		Excitation		Orgasme	
+	-	+	-	+	-
NDRI bupropion	SDA	Sildénafil	ISRS		ISRS
Amphétamine	D ₂	Dopamine	Anticholinergique		β-bloquant
Méthylphénidate		Prostaglandine			

Les fibres sérotoninergiques spinales descendantes exercent des actions inhibitrices sur l'orgasme via les récepteurs 5HT_{2A}. Les fibres noradrénergiques spinales descendantes et l'innervation sympathique noradrénergique des organes génitaux facilitent l'éjaculation et l'orgasme.

B. En résumé, il existe trois phases psychopharmacologiques majeures dans la réponse sexuelle humaine (voir tableaux 4 et 5). De multiples neurotransmetteurs médient ces phases, mais le rôle de certains d'entre eux seulement est élucidé. La libido (phase 1) a une pharmacologie à dimension dopaminergique. Les mécanismes de l'excitation (phase 2), qui est caractérisée par l'érection chez l'homme et la lubrification et l'intumescence chez la femme, impliquent tant la pharmacologie cholinergique que celle de l'oxyde nitrique. Finalement, l'orgasme (phase 3), qui s'accompagne de l'éjaculation chez l'homme, implique tant l'intervention sérotoninergique que l'intervention noradrénergique.

Le point sur la psychopharmacologie de l'oxyde nitrique (voir figure 1)

L'oxyde nitrique (NO), un gaz, est une substance inattendue comme neurotransmetteur. Ce n'est ni une amine, ni un acide aminé, ni un peptide; il n'est pas stocké dans des vésicules synaptiques ni libéré par exocytose et il n'interagit pas avec des sous-types de récepteurs spécifiques dans les membranes neuronales. Outre le fait incroyable que le NO est un gaz nocif et instable, un composant des gaz de

voitures, qui contribue à la déplétion de la couche d'ozone, c'est aussi un messenger chimique tant dans le cerveau que dans les vaisseaux sanguins, y compris ceux qui contrôlent l'érection dans le pénis.

Du NO est synthétisé par les neurones et les muscles lisses dans le pénis. Certains neurones et tissus possèdent l'enzyme monoxyde d'azote synthétase (*nitric oxide synthetase* ou NOS) qui forme le NO à partir de l'acide aminé L-arginine. Le NO diffuse ensuite jusqu'aux neurones ou aux muscles lisses adjacents et induit la formation du second messenger, le guanosine monophosphate cyclique (GMPc), en activant l'enzyme guanylyl cyclase (GC). Cette activation résulte de la liaison du NO au fer (hème) dans le site actif de cet enzyme. Le GMPc induit la relaxation du muscle lisse et remplit d'autres fonctions physiologiques.

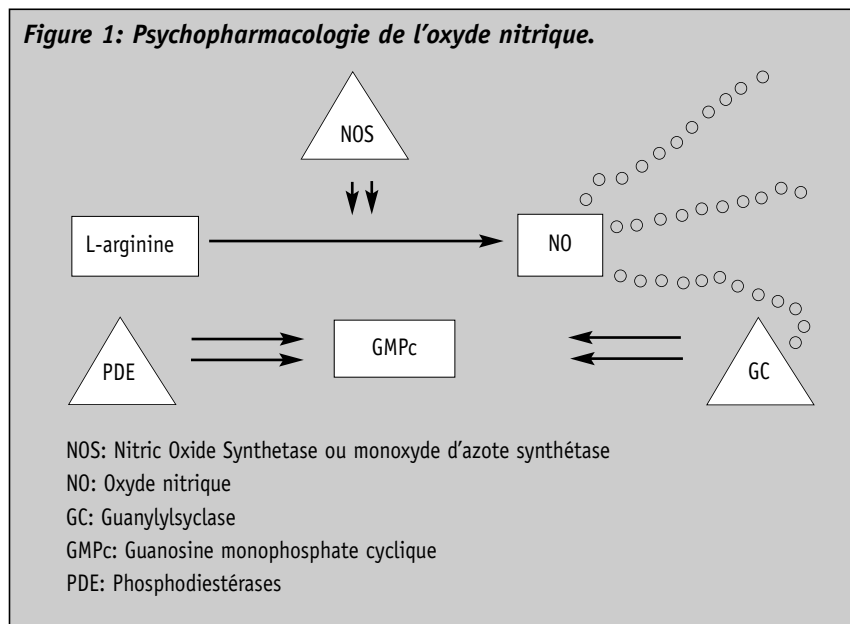
Dans le pénis, la relaxation du muscle lisse vasculaire ouvre le flux sanguin et

provoque une érection. C'est ainsi qu'en relaxant les muscles lisses dans les vaisseaux sanguins du pénis, le NO peut réguler l'érection pénienne, permettant l'afflux sanguin dans le pénis. L'action du GMPc est interrompue par une famille d'enzymes connus sous le nom de phosphodiésterases (PDEs) dont il existe plusieurs formes en fonction du tissu. Le sildénafil est un inhibiteur sélectif de l'isoenzyme prédominant qui inactive le guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans le corps caverneux. La voie conduisant à l'érection pénienne comprend la libération de monoxyde d'azote (NO) en réponse à la stimulation sexuelle (29).

Mécanismes de la dysfonction sexuelle au cours du traitement antipsychotique

La dysfonction sexuelle durant le traitement antipsychotique peut être attribuée à plusieurs mécanismes: des

Figure 1: Psychopharmacologie de l'oxyde nitrique.



“La dysfonction sexuelle durant le traitement antipsychotique peut être principalement attribuée à l’hyperprolactinémie, au blocage du récepteur dopaminergique D₂ central et au déséquilibre acétylcholine/adrénaline.”

effets centraux non spécifiques, des effets centraux spécifiques, des effets périphériques et des effets hormonaux (30).

• Hyperprolactinémie

Avant de discuter de ce thème, il est important de remarquer que les données sur les rongeurs et les rats concernant l’hyperprolactinémie ne sont pas entièrement extrapolables à la physiologie humaine (31-33).

Les antipsychotiques élèvent régulièrement les taux plasmatiques de la prolactine du fait de leur action antidopaminergique périphérique. Des concentrations élevées de prolactine dépriment l’activité sexuelle à chaque niveau (désir, érection, orgasme) et sont connues pour induire un hypogonadisme (34). La prolactine semble exercer tant un effet immédiat qu’indirect. Indirectement, des taux élevés de prolactine peuvent abaisser les taux de testostérone, réduisant ainsi l’activité sexuelle (5).

Les principaux effets physiologiques de la prolactine sont l’inhibition de l’activité gonadique et l’induction de la synthèse et de la sécrétion de lait. Tous les antipsychotiques typiques bloquent le tonus dopaminergique continu dans l’hypothalamus et déclenchent ainsi la libération de prolactine. Les antipsychotiques atypiques sont des antagonistes tant des récepteurs dopaminergiques que des récepteurs sérotoninergiques.

La concentration sérique normale de la prolactine chez des femmes en bonne santé est généralement inférieure à 25ng/ml; la concentration sérique de la prolactine atteint 200ng/ml durant la grossesse et 300ng/ml durant la lactation. Les concentrations sériques normales de prolactine varient considérablement d’un individu à l’autre. La prolactine sérique montre également des variations

circadiennes prononcées (jusqu’à quatre fois) avec des concentrations maximales durant le sommeil.

Les concentrations sériques normales de prolactine subissent des variations saisonnières modestes, avec des pics durant le printemps et l’été. La concentration sérique de prolactine est normale chez des patients atteints de schizophrénie et ne recevant pas de médicaments (excepté chez les femmes enceintes et celles qui allaitent) (35-37). C’est pourquoi les taux sériques accrus de prolactine observés chez des patients atteints de schizophrénie et traités par des antipsychotiques sont probablement imputables aux effets des médicaments et non aux effets sous-jacents de la maladie.

Les antipsychotiques typiques induisent une augmentation significative de la concentration sérique de prolactine (environ deux à trois fois supérieure à la normale chez la plupart des individus et considérablement plus élevée chez certaines personnes), qui peut rester élevée jusqu’à deux semaines après l’arrêt du traitement oral et jusqu’à six mois après l’arrêt du traitement sous forme dépôt. Certains patients peuvent développer une tolérance aux effets des antipsychotiques aigus sur les taux de prolactine. La clozapine a un effet au long terme minime, voire nul, sur la concentration sérique de prolactine. Un certain nombre d’études ont rapporté régulièrement des élévations soutenues de prolactine sérique sous traitement par la rispéridone (38, 39). Une élévation transitoire de la prolactine sérique a été rapportée pour l’olanzapine et la ziprasidone. La quétiapine et le sertindole ne semblent pas provoquer d’élévation de la concentration sérique de prolactine; en particulier, la quétiapine n’est pas associée à une augmentation des taux sériques de prolactine pour toutes les posologies étudiées.

Jusqu’à présent, aucune étude examinant spécifiquement les effets sexuels des antipsychotiques atypiques n’a été publiée. Une incidence plus faible d’effets

indésirables associés à la dysfonction sexuelle a été rapportée avec le traitement par la clozapine par rapport aux antipsychotiques standards. Les études cliniques avec l’olanzapine ont recueilli peu de rapports de dysfonction sexuelle. La rispéridone peut provoquer une élévation des taux sériques de prolactine, en général liée à la dose, mais aucune corrélation entre l’incidence de l’augmentation de la prolactine et celle de la dysfonction sexuelle rapportée n’a pu être mise en évidence (40). Les effets indésirables qui peuvent être associés à l’augmentation de la prolactine comprennent l’aménorrhée et la galactorrhée chez les femmes et une dysfonction érectile et un trouble de l’éjaculation chez les hommes.

Il existe une association étroite entre la prolactine, la dopamine et la sérotonine. La prolactine est sous le contrôle dopaminergique tonique dans le faisceau tubéro-infundibulaire (41). Contrairement à la dopamine, la sérotonine stimule la libération de la prolactine (42).

• Dopamine

Des preuves indirectes du rôle de l’activation du récepteur dopaminergique dans le comportement sexuel humain peuvent être obtenues en examinant les effets indésirables sexuels des médicaments connus pour agir sur la neurotransmission dopaminergique. Les preuves disponibles sont compatibles avec l’hypothèse selon laquelle la neurotransmission dopaminergique pourrait être associée à la réponse érectile humaine, bien que les récepteurs précis impliqués ne soient pas encore complètement élucidés (43). Il existe peu d’indications suggérant l’implication des systèmes dopaminergiques dans la réponse éjaculatoire humaine (43).

La dopamine augmente l’activité sexuelle et accroît l’érection. L’effet antidopaminergique des antipsychotiques réduit l’activité sexuelle, tandis que les agonistes dopaminergiques sont connus pour augmenter l’intérêt sexuel et les érections spontanées (5).

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 centraux se traduit par une augmentation de la sécrétion de prolactine connue pour induire des dysfonctions sexuelles.

• Sérotonine

Le rôle de la sérotonine dans le fonctionnement sexuel humain est peu connu (44). Les recherches sur le rôle de la fonction sérotoninergique dans le comportement sexuel humain sont complexes (43). Toutefois, il est généralement admis que la sérotonine exerce un effet inhibiteur sur la majeure partie de l'activité sexuelle masculine (5). Étant donné que la sérotonine inhibe l'activité dopaminergique, elle induit par conséquent une baisse de l'activité sexuelle (5).

La sérotonine a un effet différent sur le comportement sexuel en fonction du sous-type de récepteur stimulé (43, 44). Meston & Gorzalka (44) ont suggéré que les médicaments qui diminuent la densité des récepteurs $5HT_2$ semblent inhiber le comportement sexuel. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs $5HT_{1A}$ semble stimuler le comportement sexuel masculin, probablement en inhibant la libération présynaptique de la sérotonine (34).

• Équilibre acétylcholine/adréraline

Les mécanismes cholinergiques centraux sont peu connus. Cependant, les médicaments anticholinergiques semblent réduire l'activité sexuelle en général et retarder l'orgasme chez les femmes (5). L'acétylcholine elle-même joue probablement un rôle important dans le maintien de l'équilibre adrénergique/cholinergique nécessaire au fonctionnement sexuel optimal (30, 43, 45).

L'interaction des antipsychotiques avec des mécanismes cholinergiques et adrénergiques périphériques induira une dysfonction érectile et éjaculatoire, essentiellement en bloquant le système α_1 -adrénergique (26, 46).

On présume que c'est le blocage des récepteurs α -adrénergiques qui est responsable du priapisme, étant donné

qu'il inhibe la détumescence contrôlée par voie sympathique, tandis que les agents anticholinergiques inversent la dominance cholinergique qui maintient l'érection. Le priapisme a été rapporté avec la chlorpromazine, la thioridazine, le thiothixène, la fluphénazine, le chlorhydrate de labétalol, le chlorhydrate de trazodone et le chlorhydrate de prazosine, toutes ces substances ayant des propriétés d'antagonisme α -adrénergique. Ceci suggère que le priapisme peut résulter d'un blocage α_1 , particulièrement lorsqu'il n'est pas contrecarré par la stimulation cholinergique (43).

On suppose également que c'est le blocage α -adrénergique qui est responsable de l'éjaculation rétrograde due à un défaut de fermeture du sphincter interne du col de la vessie et à un blocage des actions α -adrénergiques sur le canal déférent, les vésicules séminales et les canaux éjaculateurs (26, 43, 45).

Faits cliniques

Malgré l'utilisation souvent continue durant des décennies des neuroleptiques, on a porté peu d'attention systématique à leur effet sur la sexualité. Ceci reflète partiellement la difficulté générale à obtenir des données fiables sur la sexualité d'une population quelconque et, de surcroît, les patients schizophrènes peuvent être moins disposés à parler des aspects intimes de leur vie comme le fonctionnement sexuel. Des données fiables requièrent un interrogatoire systématique plein de tact, lequel est rarement effectué.

D'une manière générale, les études qui se sont penchées sur la question ont conclu que les médicaments antipsychotiques sont associés à un large éventail de dysfonctions sexuelles, outre celles causées par le trouble psychotique. Des revues précédentes ont conclu que la baisse de libido, la dysfonction érectile et les troubles orgasmiques ont tous été régulièrement observés avec les agents antipsychotiques aigus.

Dans une étude récente, la fonction sexuelle altérée chez les patients schizophrènes traités était globale, avec des dysfonctions observées dans tous les aspects de l'intérêt, de l'excitation et de l'orgasme (47). Dans cette étude, les hommes et les femmes couraient un risque à peu près égal de dysfonction sexuelle induite par des neuroleptiques. Un facteur de confusion important est la dysfonction sexuelle due à la psychopathologie en cours et sous-jacente, comme la psychose et la dépression.

“Le psychiatre doit systématiquement prendre en considération les effets indésirables sexuels induits par les antipsychotiques.”

• Dysfonction érectile et priapisme

Des rapports de cas et des séries cliniques de cas ont documenté le fait que la baisse de la libido, la dysfonction érectile ou les deux sont associées à une variété de neuroleptiques comprenant le chlorhydrate de chlorpromazine, le pimozide, le chlorhydrate de thiothixène, le chlorhydrate de thioridazine, le sulpiride, l'halopéridol et le décanoate de fluphénazine (43). Cependant, on ne sait pas si l'effet rapporté du blocage de la dopamine par les neuroleptiques est dû à une action indirecte de l'augmentation du taux de prolactine ou si les taux sériques élevés de prolactine et la dysfonction sexuelle sont tous deux le résultat du blocage de la dopamine au niveau central (43).

Dans une étude récente, le fonctionnement sexuel de deux groupes d'hommes schizophrènes, un groupe sous neuroleptiques et l'autre exempt de médicaments, a été comparé à celui d'une population témoin (48). Les patients schizophrènes qui prenaient des neuroleptiques ont montré des taux supérieurs de dysfonction érectile par rapport au groupe témoin et au groupe des patients non traités.

Les patients traités ont montré un intérêt sexuel non significativement plus élevé que le groupe de patients non traités, ce qui indique que l'effet des neuroleptiques était d'augmenter la composante psycho-

logique de la sexualité tout en diminuant la capacité d'activité sexuelle.

Le priapisme a également été rapporté avec de faibles doses de thioridazine et de chlorpromazine (100mg par jour), et même après une injection intramusculaire unique de 25mg de chlorpromazine (49).

“Si le problème est lié à la médication, une adaptation du traitement est indiquée.”

Par rapport aux autres classes de médicaments, à l'exception spécifique de la trazodone, les antipsychotiques ont été associés aux taux les plus élevés de priapisme (50). L'incidence du priapisme avec les antipsychotiques est cependant inconnue. Les patients présentant un priapisme consécutif à des antipsychotiques rapportent fréquemment une histoire d'érection prolongée avant l'apparition du priapisme. Le risque de priapisme ne semble pas lié à la dose de l'antipsychotique, mais serait plus probablement lié à une augmentation récente de la dose. Etant donné la relation présumée entre le blocage α -adrénergique et le risque de priapisme, les antipsychotiques comportant un risque accru de provoquer cet effet indésirable sont les substances de faible puissance, comme la chlorpromazine et la thioridazine. Etant donné que la clozapine et la rispéridone ont des propriétés de blocage α , des cas de priapisme ont été rapportés avec ces deux substances (51-55).

“Le priapisme est une urgence médicale grave qui devrait être adressée à un urologue.”

• Dysfonction éjaculatoire

La dysfonction éjaculatoire est le problème sexuel le plus fréquemment rapporté par les patients prenant des antipsychotiques, et le médicament qui lui est le plus souvent associé est la thioridazine (5). Des cas de dysfonction éjaculatoire ont également été rapportés avec la chlorpromazine, le chlorprothixène, la mésori-

dazine, la perphénazine, la trifluopérazine et l'halopéridol. Sur les 57 patients, 19 ont rapporté un orgasme sans éjaculation, 9 un volume réduit de l'éjaculation et 2 ont ressenti de la douleur à l'éjaculation (44, 49). Le sertindole induit plus spécifiquement une sécheresse éjaculatoire probablement due à l'antagonisme α_1 . Ce trouble semble être dépendant de la dose. Van Kammen et al (56) ont rapporté que 17% des hommes ayant reçu 20mg de sertindole par jour ont rapporté une baisse du volume éjaculatoire.

• Dysfonction orgasmique

Ghadirian et al (57) ont constaté que 60% des patients de sexe masculin sous traitement stable par la fluphénazine ont rapporté des modifications de la qualité de l'orgasme et de la capacité à atteindre l'orgasme. Un orgasme douloureux a été associé à la thioridazine, la trifluopérazine et l'halopéridol (58, 59). Dans la même étude de Ghadirian et al (57), des femmes sous traitement par la fluphénazine ont rapporté des modifications de l'orgasme (22% aptitude diminuée à atteindre l'orgasme, 7% douleur lors de l'orgasme).

Recommandations:

1. Penser à poser des questions pertinentes au moment opportun
2. En cas d'effet considéré comme un effet secondaire réel, diminuer la dose ou remplacer l'antipsychotique par un autre, de préférence un antipsychotique récent
3. Éviter les phénothiazines

Prise en charge des effets indésirables sexuels induits par des antipsychotiques

• Rôle du psychiatre

Le psychiatre joue un rôle important, car il semble que le fait de ne pas identifier des problèmes sexuels soit en partie imputable aux médecins qui n'interrogent pas les patients sur ce sujet de façon routinière (5):

1. Les psychiatres devraient être conscients du large éventail d'effets

indésirables sexuels qui peuvent survenir chez les personnes prenant des médicaments antipsychotiques (27).

2. Malgré l'impact psychologique stressant d'une discussion sur ce thème avec des patients psychotiques, il peut être utile d'obtenir l'histoire sexuelle des patients, de même que des informations sur des problèmes sexuels antérieurs, avant ou au moment de la mise en route du traitement antipsychotique, afin d'évaluer l'effet éventuel de la médication antipsychotique sur la fonction sexuelle. De plus, il est nécessaire d'obtenir des informations sur la pathologie psychiatrique et médicale concomitante, y compris l'utilisation et l'abus de substances et d'alcool, les médicaments concomitants, la fonction interpersonnelle actuelle et antérieure, l'éventuel comportement sexuel à risque et la contraception (5).
3. Si c'est possible et considéré comme sûr, les psychiatres devraient discuter de la fonction sexuelle avec les patients lors d'une phase stable de la maladie et devraient s'enquérir des effets indésirables sexuels, particulièrement lorsque les patients sont réticents à les rapporter spontanément (5). Les hommes qui rapportent un priapisme devraient être adressés immédiatement à un urologue (27, 30).
4. Comme les préoccupations et l'anxiété des patients sur les dysfonctions sexuelles peuvent contribuer à exacerber les symptômes psychotiques, les patients doivent être rassurés sur le fait que de tels effets indésirables sont le plus souvent bénins et réversibles d'un point de vue médical (5).
5. Lorsqu'un effet indésirable survient, une réduction de la dose ou le remplacement du médicament antipsychotique par un autre peut être bénéfique (5).

• Interventions pharmacologiques

Si une dysfonction sexuelle est liée à la médication, plusieurs interventions pharmacologiques peuvent être efficaces pour réduire l'effet indésirable. Cependant, toute intervention pharmacologique doit s'inscrire dans le contexte du tableau clinique global (27).

1. Diminuer progressivement et autant que possible la posologie de l'antipsychotique. La réduction de la dose présentera l'avantage supplémentaire de minimiser d'autres effets indésirables qui peuvent se produire.
2. Si la dysfonction persiste à la dose inférieure et si le patient prend

également un médicament anticholinergique, on peut arrêter ou modifier la dose de l'anticholinergique (27, 30).

3. D'autres médicaments, comme le bétanécop (Muscaran®), peuvent améliorer le fonctionnement érectile altéré à des doses de 10 à 20mg trois fois par jour (27). Récemment ont été décrits des rapports de cas démontrant le succès du traitement de la dysfonction érectile par le citrate de sildénafil (Viagra®) (29, 60).
4. Remplacer la médication antipsychotique que le patient recevait par des médicaments induisant moins d'effets indésirables sexuels (27, 30).

5. Le traitement du priapisme est la seule urgence réelle qui demande que le patient soit adressé au service des urgences ou à l'urologue. D'après Patel et al (61), le priapisme, quelle qu'en soit la cause, devrait être traité le plus rapidement possible, en évitant tout retard, particulièrement au-delà de 6 heures, car cela pourrait entraîner des séquelles potentiellement graves et irréversibles (voir annexe).

Il faut espérer qu'une action antipsychotique efficace soit obtenue à une posologie ayant un effet minime sur le récepteur adrénergique.

Annexe: Prise en charge du priapisme (61).	
Deux types de traitement, qui peuvent être complémentaires, sont disponibles.	
Procédures chirurgicales	Traitement médical
Aspiration pénienne aseptique à l'aide d'une aiguille butterfly 19-21 dans le corps caverneux.	Vessie de glace, compresses froides, lavements, oxygène hyperbare.
Angiocathétérisation des corps caverneux et irrigation avec du sérum physiologique et des agents pharmacologiques (p.ex. métaraminol) pour évacuer le sang désoxygéné et favoriser la détumescence.	Divers médicaments: - relaxants des muscles lisses (p.ex. nitrite d'amyle) - anesthésiques (p.ex. kétamine) - antihypertenseurs (p.ex. nitroprussiate de sodium)
Création d'une fistule entre le gland du pénis et les corps caverneux.	- antihistaminiques (p.ex. diphenhydramine) - anticholinergiques - β-bloquants
Insertion de shunts chirurgicaux entre les corps caverneux et spongieux par diverses techniques spécifiques. Cette procédure est généralement réservée aux cas réfractaires de priapisme et aux cas où plus de 72 heures se sont écoulées depuis l'apparition du priapisme.	- sympathomimétiques (p.ex. dopamine, métaraminol, noradrénaline, adrénaline) - anesthésiques généraux et spinaux
Anastomose de la veine saphène longue ou de la veine dorsale du pénis des corps caverneux.	
Ligature ou embolisation de l'artère honteuse interne.	

Références

1. Swaab DF, Gooren LJJ, Hofman MA. Brain research, gender and sexual orientation. *J Homosex* 1995;28(3-4):283-301.
2. LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991;253(5023):1034-7.
3. Allen LS & Gorski RA. Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *Journal of Comparative Neurology* 1990;302:697-706.
4. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994;382:11-5.
5. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13[Suppl 1]:23S-30S.
6. Demyttenaere K, De Fruyt J, Sienaert P. Psychotropics and sexuality. *Int Clin Psychopharmacology* 1998;13[Suppl. 6]:S35-S41.
7. American Psychiatric Association. Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
8. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. The effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomised, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-81.
9. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds III CF, et al. Sexual function in depressed men: assessment by self-report, behavioral, and nocturnal penile tumescence measures before and after treatment with cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:24-30.
10. Marsland DW, Wood M, Mayo F. Content of family practice. Part I. Rank order of diagnoses by frequency. Part II. Diagnoses by disease category and age/sex distribution. *J Fam Pract* 1976;3(1):37-68.
11. Masters W, Johnson V. *Human sexual inadequacy*. Boston: Little, Brown & Company; 1970.
12. Sager CJ. Sexual dysfunctions and marital discord. In: Kaplan HS, editor. *The new sex therapy: active treatment of sexual dysfunction*. New York: Time Books; 1974. p. 501-16.
13. Moore JT, Goldstein Y. Sexual problems among family medicine patients. *J Fam Pract* 1980;10(2):243-7.
14. Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med* 1978;299(3):111-5.
15. Spector IP, Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990;19(4):389-408.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537-44.
17. Hite S. *The Hite Report: A Nationwide study of female sexuality*. New York: Dell; 1976.
18. Levine SB, Yost MA. Frequency of sexual dysfunction in a general gynecological clinic: An epidemiological approach. *Archives of Sexual Behavior* 1976;5:229-38.
19. Schover LR. Male and female therapists' responses to male and female client sexual material: an analogue study. *Arch Sex Behav* 1981;10(6):477-92.
20. Ard BN Jr. Sex in lasting marriages: a longitudinal study. *Journal of Sex Research* 1977;13:274-85.
21. Schover LR, Evans RB, von Eschenbach AC. Sexual rehabilitation in a cancer center: diagnosis and outcome in 384 consultations. *Archives of Sexual Behavior* 1987;16:445-61.
22. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin C, et al. *Sexual behavior in the human female*. Philadelphia: WB Saunders; 1953.
23. Hawton K. The behavioral treatment of sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* 1982;140:94-101.
24. Akhtar S, Thomson JA. *Schizophrenia and sexuality: a review and a report of twelve unusual cases - Part II*. *J Clin Psychiatry* 1980;41:166-74.
25. Courmos F, Guido JR, Coomaraswamy S, Meyer-Bahlburg H, Sugden R, Horwath E. Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:228-32.
26. Pollack MH, Reiter S, Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry in Medicine* 1992;22(4):305-27.
27. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side-effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry* 1990;11:1238-41.
28. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
29. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatry* 1999;14:353-5.
30. Gittlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):406-13.
31. L'Hermite M, L'Hermite-Baleriaux M. Prolactin and breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:487-92.
32. Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3650-7.
33. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect* 1996;104(9):938-67.
34. Wilson CA. Pharmacological targets for the control of male and female sexual behaviour. In: Riley AJ, Peet M, Wilson C, editors. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993. p. 1-58.
35. Meltzer HY, Sachar EJ, Frantz AG. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:564-9.
36. Keks NA, Copolov DL, Singh BS. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144(10):1335-7.
37. Rao ML, Gross G, Strebel B, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:151-63.
38. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712-6; discussion 727-33.
39. Osser DN, Shader RI. Prolactin levels and treatment with risperidone. *American Psychiatric Association Annual Meeting*, Miami 1995.
40. Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):57-61.
41. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophrenia Research* 1999;35:567-573.
42. Peuskens J, editor. A literature review of "Prolactin in schizophrenia". *Clear perspectives: management issues in schizophrenia* 1997;Vol 1(issue 3).
43. Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:275-84.
44. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behaviour: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs* 1992;24(1):1-40.
45. Barnes TRE, Harvey CA. Psychiatric drugs and sexuality. In: Riley AJ, Peet M, Wilson C, editors. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993. p. 176-96.
46. Riley AJ. Alpha adrenoceptors and human sexual function. In: Brancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1995. p. 307-22.
47. Teusch L, Scherbaum N, Böhme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(3):84-92.
48. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:4, 137-41.
49. Mitchell JE, Popkin MK. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 1982;139(5):633-7.
50. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990;51:430-3.
51. Ziegler J, Behar D. Clozapine-induced priapism [letter] [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1992 Aug;149(8):1129].
52. Seftel AD, Saenz de Tejada I, Szelata B, Cole J, Goldstein I. Clozapine-associated priapism: a case report. *J Urol* 1992;147(1):146-8.
53. Rosen SI, Hanno PM. Clozapine-induced priapism. *J Urol* 1992;148(3):876-7.
54. Moinfar N, Goad S, Brink DD, Klinger RL. Clozapine-related priapism [letter]. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(10):1044.
55. Emes CE, Millson RC. Risperidone-induced priapism [letter]. *Can J psychiatry* 1994;39(5):315-6.
56. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124(1-2):168-75.
57. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170(8):463-7.
58. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Soldinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976;133(1):82-5.
59. Berger SH. Trifluoperazine and haloperidol: sources of ejaculatory pain? *Am J Psychiatry* 1979;136(3):650.
60. Segraves RT. Two additional uses for Sildenafil in psychiatric patients. *J Sex & Marital therapy* 1999;25:265-6.
61. Patel AG, Mukherji K, Lee A. Priapism associated with psychotropic drugs. *Br J Hosp Med* 1996;55(6):315-9.

The work of the Belgian Discussion Board on Efficacy in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.

