



HAL
open science

Influence des médicaments sur la libido féminine

Aurélie Grandvallet

► **To cite this version:**

Aurélie Grandvallet. Influence des médicaments sur la libido féminine. Sciences pharmaceutiques. 2008. hal-01732026

HAL Id: hal-01732026

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732026>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2008

FACULTE DE PHARMACIE

**INFLUENCE DES MEDICAMENTS
SUR LA LIBIDO FEMININE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2008

pour l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aurélié Grandvallet**

née le 4 janvier 1983 à Montbéliard (25)

Membres du jury

Président : Monsieur Jean-Yves JOUZEAU, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Monsieur Pierre GILLET, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy

Monsieur Georges WERYHA, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMAN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN.....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique

François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
Frédérique FERON..... Responsable de la section Pharmacie-
Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU
Professeur de Bioanalyse du Médicament
à la Faculté de Pharmacie, Université Henry Poincaré - Nancy I

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver, en cet ouvrage, le témoignage de notre vive gratitude et de notre plus profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Pierre GILLET
Professeur de Pharmacologie Fondamentale et de Pharmacologie clinique
à la Faculté de Médecine, Université Henry Poincaré - Nancy I

Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité envers nous, et pour les judicieux conseils tout au long de ce travail.

Recevez ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur Georges WERYHA
Professeur d'endocrinologie et des maladies métaboliques
à la Faculté de Médecine, Université Henry Poincaré - Nancy I

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail.

Nous tenons à vous remercier d'avoir guidé nos recherches. Vos remarques constructives ont affiné notre réflexion.

Veillez croire en notre profond respect et en notre sincère gratitude.

A mes parents,

Pour leur soutien et leur patience tout au long de mes années d'études. Merci à maman pour son travail assidu de relecture de ma thèse.

A ma sœur,

A ma famille,

A mes amis,

Particulièrement à ceux que j'ai rencontrés à Nancy. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour votre soutien moral.

A Madame Nadine Petitpain,

Pour son aide précieuse lors de ma recherche au centre régional de pharmacovigilance de Nancy des cas de notifications des dysfonctionnements sexuels féminins.

A toutes mes relations présentes ou passées qui m'ont permis de vivre des expériences, de forger mon caractère et de devenir celle que je suis.

A tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont apporté leur savoir, leur soutien, ou leur aide.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	15
1^{ERE} PARTIE : LA LIBIDO FEMININE	17
1.DEFINITION DU DESIR SEXUEL FEMININ	17
1.1 La réponse sexuelle	17
1.2 Le désir sexuel	18
2.LES MECANISMES DE REGULATION DE LA LIBIDO CHEZ LA FEMME	20
2.1 La régulation hormonale	20
2.2 La régulation neuro-endocrinienne	29
3.LES PERTURBATIONS NON MEDICAMENTEUSES DE LA LIBIDO	33
3.1 Classification des dysfonctionnements sexuels	33
3.2 Les perturbations physiologiques intervenant au cours de la vie d'une femme	35
3.3 Les perturbations organiques	38
3.4 Les perturbations psychologiques	43
4.DROGUES, APHRODISIAQUES ET SEXUALITE.	47
4.1. Les drogues et la soumission chimique	47
4.1.1 Quelques drogues	47
4.1.2 Les drogues du viol	48
4.2 Les aphrodisiaques	53
2^{EME} PARTIE : INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR LA LIBIDO FEMININE	61
1.MEDICAMENTS PROVOQUANT UNE DIMINUTION DE LA LIBIDO	61
1.1 Les antipsychotiques	61
1.2 Les antidépresseurs	67
1.3 Les antiépileptiques	74
1.4 Les antihypertenseurs	76
1.5 Les contraceptifs	78
1.6 Les anti-androgènes et anti-oestrogènes	81
1.7 Les cytostatiques et les immunosuppresseurs	84
1.8 Autres classes médicamenteuses	87
2MEDICAMENTS PROVOQUANT UNE AUGMENTATION DE LA LIBIDO	89
2.1 La médicalisation de la sexualité	89
2.2 Le traitement hormonal de substitution (THS)	90
2.3 La tibolone	93
2.4 La testostérone	95
2.5 La DHEA	103
2.6 Les agonistes de la mélanocortine	105
2.7 Les agonistes dopaminergiques	106
2.8 Les agonistes 5-HT1	109
2.9 Les médicaments utilisés notamment pour améliorer l'excitation	109
3^{EME} PARTIE : EXPLOITATION DES DONNEES DE LA PHARMACOVIGILANCE	113
1. LA PHARMACOVIGILANCE	113
2.DYSFONCTIONS SEXUELLES	114
3. MEDICAMENTS RESPONSABLES	
3.1 Augmentation de la libido	120
3.2 Diminution de la libido	121

4.CONCLUSION	124
CONCLUSION GENERALE	125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	127
BIBLIOGRAPHIE	139
ANNEXES	143

Introduction générale

En mars 2008, de nombreux journaux et périodiques publièrent des articles exposant les résultats du dernier rapport scientifique de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et de l'INED (Institut national d'études démographiques) sur le « contexte de la sexualité en France ». Les résultats de cette enquête, menée chez 12 364 femmes et hommes, de 18 à 69 ans, ont été publiés aux éditions La Découverte dans un livre intitulé « Enquête sur la sexualité en France. Pratique, Genre et Santé ». Cette enquête, réalisée par les chercheurs de ces organismes sous la direction de Nathalie Bajos et Michel Bozon entre octobre 2005 et mars 2006, a été commanditée par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) afin d'aider à guider les politiques de prévention de santé en matière de sexualité (Infections Sexuellement Transmissibles). Elle a permis d'analyser l'évolution de la sexualité au cours des dernières années et de constater que les différences de comportements des hommes et des femmes se sont amoindries.

Ainsi, la sexualité de la femme s'est diversifiée comparativement aux dernières enquêtes réalisées en 1970 et en 1992 (plus de partenaires, davantage d'activité sexuelle après 50 ans, vie sexuelle plus précoce...). L'âge du premier rapport sexuel de la femme s'est rapproché de celui de l'homme (17,6 ans pour les femmes âgées de 18-19ans, et 17,2 ans pour les hommes du même âge). Ainsi, en cinquante ans, l'entrée dans la vie sexuelle s'est abaissée de trois ans chez les femmes et de 1,5 ans chez l'homme. Selon les générations, le premier rapport sexuel ne revêt pas la même importance. Pour les femmes de 60 à 69 ans, les premiers partenaires sont devenus leurs conjoints dans 70% des cas, alors qu'aujourd'hui, chez les femmes de 20 à 29 ans, cela n'est vrai que dans 20% des cas.

Les femmes ont de plus nombreux partenaires au cours de leur vie, en moyenne 4,4 ; ceci reste toujours inférieur aux hommes qui ont en moyenne 11,6 partenaires. En revanche, ceci a progressé par rapport à 1970 : 1,8 et en 1992 : 3,3. Seulement 10,9% des femmes auraient plus de dix partenaires. Les femmes n'ayant eu qu'un partenaire au cours de leur vie ne sont plus qu'un tiers de la population féminine (contre 68% en 1970 et 43% en 1992). Il est classique de constater que, chez la femme, le lien entre relation amoureuse et sexualité reste déterminant, c'est pourquoi certaines d'entre elles éliminent de leur mémoire les partenaires de passage qu'elles jugent sans importance. Ceci peut rendre compte pour partie du fait que le nombre de partenaire varie plus entre un homme et une femme, l'homme comptant l'ensemble de ses partenaires et la femme ne retenant que ceux qui ont compté dans sa vie.

Le nombre moyen de rapports sexuels par mois pour les deux sexes est de 8,7, fréquence ayant peu évolué depuis 1970. En revanche, les femmes de plus de 50 ans vivant en couple sont sexuellement plus actives : 90% des femmes ont eu des rapports sexuels avec leur conjoint dans les douze derniers mois (contre 53% en 1970 et 77% en 1992). Ainsi, l'écart entre les pratiques sexuelles des hommes et des femmes en couple se réduit, le chiffre de 95% chez les hommes restant stable depuis 1992. De même, la fréquence des rapports chez ces femmes a augmenté, les femmes en couple de 50 à 69 ans ayant en moyenne 7,3 rapports sexuels par mois (contre 5,3 en 1992).

Concernant les dysfonctionnements sexuels, les femmes déclarent dans 7,4% des cas avoir souvent des difficultés à atteindre l'orgasme (et 28,9% parfois). Cette difficulté étant présente fréquemment à la fois chez les femmes les plus jeunes et chez les plus âgées. Mais qu'en est-il du désir sexuel proprement dit de la femme ?

Cette thèse a pour but d'étudier l'influence des médicaments sur la libido féminine. La distinction peut être faite entre différents types de médicaments : ceux utilisés dans un but thérapeutique en rapport avec la sexualité et ceux utilisés dans des buts sans rapport avec la sexualité mais dont les effets secondaires peuvent s'avérer néfastes ou bénéfiques.

- Dans la première partie de ce travail, pour comprendre le mécanisme d'action des différentes substances, nous évoquerons la physiologie et les troubles du désir. Puis, nous nous intéresserons aux substances utilisées au cours des siècles dans les pratiques entourant la sexualité que ce soit des substances de la soumission chimique ou des aphrodisiaques.
- Dans une deuxième partie, nous citerons les médicaments ayant des effets sur la libido féminine. Alors qu'il existe une longue tradition d'utilisation de substances en rapport avec l'activité sexuelle, le développement de médicaments pour améliorer les fonctions sexuelles est récent et l'étude des effets indésirables des médicaments sur la vie sexuelle des personnes est peu étudié car relevant du tabou et surtout du fait que l'observateur de l'effet indésirable est rarement le prescripteur initial. De plus, les problèmes sont beaucoup plus difficiles à étudier chez la femme du fait de signes cliniques et physiologiques moins évidents.
- Enfin, dans une troisième partie, nous analyserons les signalements effectués aux différents centres régionaux de pharmacovigilance concernant les effets indésirables des substances médicamenteuses sur le désir sexuel féminin.

1^{ère} partie : La libido féminine

1. Définition du désir sexuel féminin

1.1 La réponse sexuelle

La première enquête à grande échelle sur le comportement sexuel de la femme fut réalisée par Alfred Kinsey, auteur du rapport qui défraya la chronique dans les années 1950. Les résultats furent publiés en 1954 : « Le comportement sexuel de la femme ». La première partie de cette étude expose des résultats statistiques alors que la deuxième partie décrit la physiologie et la psychologie des réactions sexuelles. En 1968, William Howell Masters, gynécologue, et Virginia Eshelman Johnson, psychologue, publient un livre « Les Réactions sexuelles » expliquant les différentes phases des réactions sexuelles. Cette étude anatomophysologique des réactions sexuelles humaines se fit par observation clinique des comportements et enregistrement des variations anatomiques et physiologiques du déroulement des rapports sexuels.

Ainsi, la réaction sexuelle suit une courbe qui est classiquement divisée en quatre phases (Arcos 2004; Rosen and Barsky 2006) :

1) l'excitation

La phase d'excitation correspond à l'afflux sanguin dans les organes génitaux. Elle se manifeste par un phénomène de lubrification, la congestion du clitoris et des petites lèvres, l'écartement des grandes lèvres et l'allongement de la partie postéro supérieure du vagin.

2) la phase de plateau

Elle est caractérisée par un changement de forme du vagin qui prend l'aspect d'une poire (rétréci à l'entrée et élargi dans le fond).

3) l'orgasme

Il commence quelques secondes avant les huit à dix contractions musculaires saccadées involontaires du vagin et des muscles de la région génitale et anale. La stimulation doit être maintenue jusqu'à l'orgasme car contrairement à l'homme, la femme n'a pas de point de non-retour et un arrêt de la stimulation entraîne une retombée de l'excitation. L'orgasme s'accompagne de l'érection des mamelons et d'une accélération de la respiration et du rythme cardiaque.

4) la résolution

Elle se manifeste par une relaxation des muscles et une diminution de la vasocongestion. Pendant cette phase la femme a une sensation de satisfaction et d'euphorie. Cependant une tension congestive autour du vagin maintenue longtemps après l'orgasme expliquerait l'insatiabilité de certaines femmes.

Cette courbe se différencie de celle chez l'homme par la possibilité d'orgasmes répétés à quelques secondes les uns des autres et une absence de période réfractaire. En 1979, Helen Singer Kaplan modifia cette courbe en y incluant la notion de désir sexuel correspondant alors

à la première phase de l'activité sexuelle. De plus, elle ne fait apparaître que trois phases dont l'excitation et l'orgasme.

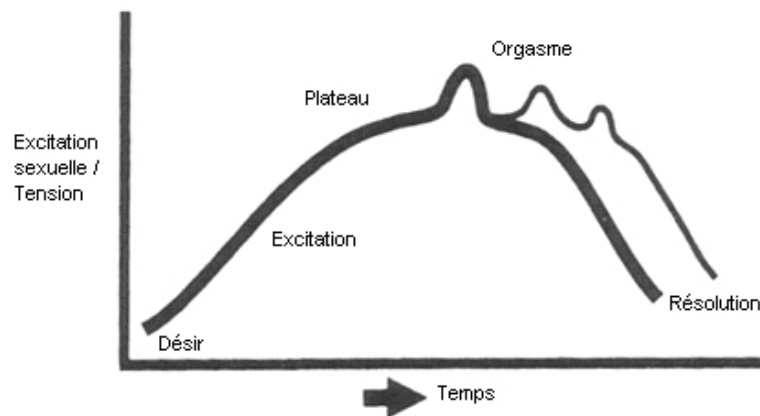


Figure 1. Courbe classique de réponse sexuelle de Masters, Johnson et Kaplan. (Basson 2001).

1.2 Le désir sexuel

1.2.1 Définition

Les termes « désir sexuel », « intérêt sexuel », « énergie sexuelle », « libido », « appétit sexuel », « pulsion sexuelle » s'utilisent de façon indifférente selon les auteurs (Fourcroy 2003). Nous pouvons le définir comme une énergie, une pulsion psychobiologique précédant et accompagnant l'excitation, qui s'alimente de deux sources : une exogène, sensorielle, et l'autre endogène correspondant aux fantasmes et aux idées sexuelles. Cette force propulsive développe chez une personne l'envie d'avoir un acte sexuel qu'il soit individuel ou dyadique. La définition de désir inclut donc une dimension cognitive, affective, comportementale, interpersonnelle ou individuelle. Le désir sexuel est ainsi sous l'influence de différents facteurs : des intervenants chimiques comme les hormones et des neurotransmetteurs mais aussi des facteurs psychologiques.

1.2.2 Le désir dans le cycle de réponse

La première phase de cycle correspond au désir « spontané » ou « inné ». Il varie selon les périodes du cycle menstruel sous l'influence des hormones. En effet au niveau de l'hypothalamus, un grand nombre de récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et aux androgènes sont présents et ceux-ci exercent un contrôle sur l'humeur et la réponse sexuelle. D'autres facteurs entrent en jeu comme l'âge et la durée de la relation. Le désir spontané augmente au début d'une nouvelle relation et il diminue avec l'âge. Ce cycle sexuel commence avec le développement d'une pensée sexuelle, un fantasme, une odeur ou après s'être remémoré un épisode agréable.

Un autre type de désir intervient pendant l'acte sexuel. Ce désir sera secondaire à une excitation physique adéquate : c'est le désir réactif. Rosemary Basson l'illustre bien dans son schéma de cycle de réponse sexuelle féminine. Ce nouveau type de modèle, circulaire, refléterait plus l'expérience de la majorité des femmes actuelles en tenant compte des facteurs psychologiques influant sur la réponse sexuelle dont la courbe de Masters, Johnson et Kaplan faisait abstraction (Basson 2001; Basson, Althof et al. 2004; Basson, Brotto et al. 2005).

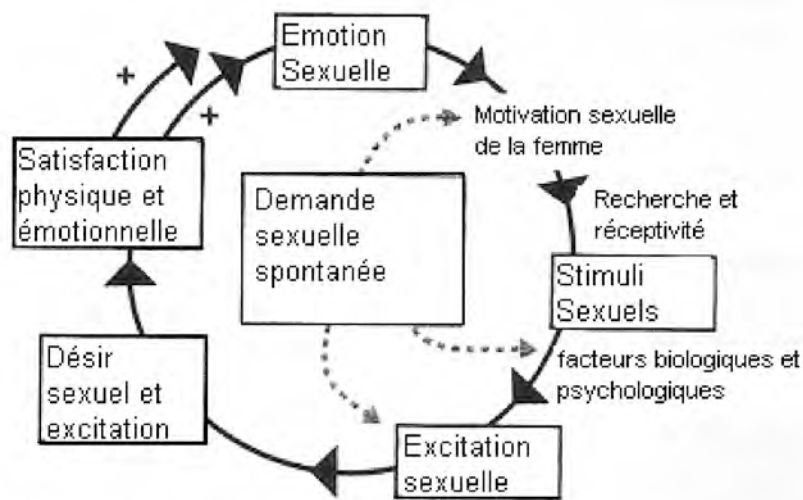


Figure 2. Cycle de réponse sexuelle chez la femme faisant intervenir la notion d'intimité. Adapté du modèle réalisé par Basson et al, 2001.

Rosemary Basson montre que la motivation sexuelle de la femme est plus complexe qu'une simple présence ou absence de désir. Pour pouvoir initier une relation sexuelle, la femme doit augmenter son rapprochement émotionnel avec son partenaire, augmenter son bien être et sa propre image. Il faut qu'elle se sente attirante, féminine, appréciée, aimée et/ou désirée et ne doit pas se sentir anxieuse ou coupable de l'irrégularité des rapports sexuels dans son couple (Basson 2005).

Ce n'est pas nécessairement la conscience d'un désir sexuel qui est la raison pour laquelle la femme engage une relation sexuelle. Elle le fait pour montrer son amour à son partenaire, pour son plaisir ou tout simplement parce que son partenaire le souhaite. Des facteurs comme la fatigue, un manque d'intérêt pour la sexualité, un problème physique ou un manque de partenaire régulier diminue cette motivation (Basson 2005).

L'engagement dans la sexualité par la femme doit également tenir compte du contexte socio-historique, de la religion, des attitudes culturelles, de l'âge, de l'orientation sexuelle et de bien d'autres facteurs.

Les femmes ne représentent donc pas un groupe homogène et leur sexualité n'est pas un phénomène simple. Il y a une grande diversité des personnalités féminines. Nous avons donc à faire à « des » femmes et non à « la » femme. Les femmes, en pratique, ne dissocient pas la notion scientifique de désir et d'excitation. Elles s'inquiètent plus à propos de leur excitation subjective que physiologique. Chez les femmes le côté psychologique semble donc plus important dans la réponse sexuelle que chez l'homme.

La réponse sexuelle chez les femmes n'est donc pas une succession de phases, les femmes pouvant éprouver excitation sexuelle, orgasme et satisfaction, sans désir, et pouvant ressentir désir, excitation et satisfaction sans orgasme. Le modèle de Masters, Johnson et Kaplan reste cependant le modèle comportemental le plus utilisé.

2. Les mécanismes de régulation de la libido chez la femme

2.1 La régulation hormonale

Le désir sexuel est créé par des stimuli extérieurs (modalités sensorielles) et des stimuli psychologiques (fantasmes, mémoire,...). Ceux-ci vont induire un sentiment de besoin ou d'une envie de partage de l'activité sexuelle avec l'objet du désir afin d'obtenir satisfaction. Cet état d'activité mentale sexuelle est influencé par l'humeur du moment et par les hormones qui agissent sur les différents stimuli en augmentant leur action ou en les inhibant. Ainsi, les hormones se révèlent des acteurs majeurs de la libido.

2.1.1 Mise en place du cycle hormonal à l'adolescence

2.1.1.1 Puberté surrénalienne

La puberté surrénalienne ou adrénarchie est un phénomène apparaissant avant la puberté vers 7-8 ans. Cette phase est indépendante de la maturation pubertaire gonadique ou gonadarchie et elle est caractéristique de l'espèce humaine. Elle va consister en une augmentation de production des androgènes, la DHEA (Déhydroépiandrostérone), la DHEAs (Déhydroépiandrostérone sulfate) et le $\Delta 4$ androstènedione, par les glandes surrénales. Cliniquement, elle va être accompagnée par l'apparition de poils pubiens et axillaires après conversion de la DHEA en androgènes actifs dans les cellules périphériques principales de la peau. Elle sera observée sans qu'il y ait au préalable d'augmentation de sécrétion de cortisol ou de ACTH (Arlt, Hammer et al. 2006).

2.1.1.2 Puberté gonadique

La puberté se définit, sur le plan clinique, par le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires et, sur le plan biologique, par l'achèvement de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Chez la fille, elle va avoir lieu entre dix ans et demi et quatorze ans.

Pendant le deuxième trimestre de grossesse, l'axe hypothalamo-hypophysaire devient fonctionnellement actif. L'hypophyse, stimulée par la GnRH (Gonadotrophin-Releasing-Hormone ou gonadolibérine), libère les gonadotrophines, la LH (Luteinizing Hormone ou hormone lutéinisante) et la FSH (Follicle-Stimulating Hormone ou hormone folliculo-stimulante), activant ainsi les gonades qui vont alors sécréter des stéroïdes gonadiques. Un rétrocontrôle négatif va, ensuite, être exercé par ces stéroïdes sur la sécrétion des gonadotrophines. En fin de grossesse, les concentrations en FSH et LH reviennent alors à leur valeur basale.

A la naissance, cet effet inhibiteur des stéroïdes placentaires va être levé et la sécrétion de gonadotrophine va être de nouveau activée. Les concentrations en FSH et LH vont alors atteindre des valeurs proches des valeurs observées chez l'adulte. Après 4 à 6 mois, le taux en gonadotrophines et en stéroïdes va diminuer pour atteindre des concentrations très basses vers l'âge de deux ans.

Pendant une phase de quiescence, située entre la petite enfance et la période péri-pubertaire, l'ovaire va croître en taille et en poids.

Trois mécanismes vont pouvoir être à l'origine du déclenchement de la puberté : la disparition d'un signal inhibiteur pré-pubertaire, l'apparition ou l'augmentation d'activité d'un signal activateur, ou une modification d'un même signal qui passerait d'inhibiteur en période pré-pubertaire à activateur en début de puberté.

Le démarrage pubertaire est induit par l'activation du générateur de pulse de GnRH qui va entraîner une sécrétion pulsatile de gonadotrophines. L'activité de ce générateur va dépendre de l'action de nombreuses substances activatrices (la leptine), inhibitrices (les glucocorticoïdes) ou, selon les conditions, à effet ambivalent, inhibiteur ou activateur (glutamate, GABA).

Pendant la phase péri-pubertaire, la gonadolibérine est sécrétée pulsatilement pendant la nuit à un rythme lent et une fréquence basse. Ceci est imputable au rétrocontrôle négatif exercé par les stéroïdes gonadiques circulants et par le système nerveux central. Bien que les stéroïdes soient présents à de très faibles concentrations, ils provoquent un effet inhibiteur dû à une grande sensibilité de l'hypothalamus (gonadostat) à ce rétrocontrôle négatif.

Au déclenchement de la puberté, la levée progressive de l'inhibition du système nerveux central et la diminution de la sensibilité hypothalamique aux stéroïdes gonadiques vont entraîner une modification de la sécrétion de GnRH. Une sécrétion pulsatile diurne va s'installer, puis la fréquence et l'amplitude de ces sécrétions (nocturne et diurne) vont s'intensifier : un rythme de sécrétion de un pic toutes les 60 à 90 minutes va s'établir. Ceci est indispensable pour que les sécrétions hypophysaires de gonadotrophines se déclenchent.

Avant l'installation de la puberté, les concentrations en FSH et LH vont être basses et leur sécrétion pulsatile de fréquence et d'amplitude faibles. Ceci est dû à la faible sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et au rétrocontrôle négatif exercé sur l'hypophyse par les stéroïdes sexuels.

Lors de la puberté, le profil de sécrétion de la GnRH va être mimé par les gonadotrophines. Une augmentation de rythme et de l'amplitude des pics de sécrétions de LH et FSH seront alors observés. Ce phénomène vient de l'augmentation du nombre de récepteurs hypophysaires à la GnRH (induit par la gonadolibérine) ce qui rend l'hypophyse plus sensible à cette sécrétion hypothalamique, et également de la réduction de la sensibilité du gonadostat à l'inhibition exercée par les stéroïdes gonadiques. Une sécrétion pulsatile nocturne de FSH qui va s'ajouter à celle de LH déjà présente va être observée. Puis, lors de la progression de la puberté, la fréquence et l'amplitude de sécrétion diurne des gonadotrophines vont augmenter, alors que, parallèlement, on notera une diminution de l'amplitude de la sécrétion nocturne. En fin de puberté, un rythme de sécrétion de 12 à 14 pulses par 24 heures sera retrouvé.

L'augmentation de la concentration en hormone folliculo-stimulante va stimuler la synthèse de récepteurs pour FSH dans les cellules de la granulosa, et la synthèse d'une enzyme nécessaire à la biosynthèse d'oestrogènes : l'aromatase. Les cellules de la thèque et du stroma ovarien, sous l'influence des estrogènes et de la FSH, vont développer des récepteurs pour la LH. L'augmentation de la concentration de LH va induire la biosynthèse d'androgènes, par la thèque interne et le stroma, qui après aromatisation par les cellules de la granulosa vont donner des estrogènes. Nous pourrions alors observer une augmentation de l'oestradiolémie.

Sous l'influence de l'augmentation de concentration en GnRH et en oestrogènes, l'hypophyse développe la capacité à répondre par une brusque libération de LH consécutive à la stimulation oestrogénique. Ce pic de sécrétion est susceptible d'induire l'ovulation en fin de

puberté, permettant ainsi l'instauration du cycle menstruel. L'établissement d'un cycle ovarien régulier prendra néanmoins du temps. En effet, les premiers cycles sont rarement ovulatoires, les premières règles étant dues à la forte imprégnation oestrogénique de l'endomètre, et les premières ovulations étant en général de mauvaise qualité (due à une insuffisance lutéale).

En fin de puberté, l'oestradiol et l'inhibine vont exercer leur influence modulateur. Ainsi l'oestradiol va rétablir un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires et l'inhibine va intervenir sur la FSH.

2.1.2 Modifications hormonales pendant le cycle féminin

La connaissance du fonctionnement hormonal chez la femme va nous permettre de comprendre comment certains médicaments vont interagir sur le désir féminin en modifiant les sécrétions hypothalamiques, hypophysaires ou gonadiques.

2.1.2.1 Introduction

Chez les mammifères, l'activité hormonale de la femelle est cyclique. Chez l'animal, l'accouplement est accepté pendant les périodes de chaleur ou oestrus. Cependant, chez l'Homme, la femme va avoir une activité sexuelle tout le long du cycle avec des périodes de fluctuation (découplage de la sexualité et de la fécondité) dont une augmentation d'activité autour de l'ovulation. Ceci peut s'expliquer par une variation des concentrations en gonadotrophines et donc en stéroïdes gonadiques.

2.1.2.2 Les différentes hormones du cycle

Le cycle menstruel va être divisé en trois phases : la phase folliculaire qui commence avec le premier jour des règles et correspond à la phase finale de maturation folliculaire, la phase ovulatoire, et la phase lutéale, marquée par le développement du corps jaune formé à partir du follicule déhiscent. Durant ces différentes phases les taux en hormones vont varier.

2.1.2.2.1 Les oestrogènes

Les oestrogènes dans le cycle

Pendant la phase folliculaire, sous le contrôle de la LH, le cholestérol va être transformé en androgènes, essentiellement en Δ^4 -androsténone, dans la chaîne interne. Ces androgènes vont ensuite diffuser vers les cellules de la granulosa où ils vont être aromatisés, par une aromase stimulée par la FSH, en oestrogènes, essentiellement en oestradiol 17β ou E2. Quand les cellules de la granulosa sont matures, elles acquièrent des récepteurs à la LH et peuvent donc être stimulées par l'hormone lutéinisante pour produire de l'oestradiol.

L'oestradiol va exercer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de LH et FSH. C'est en fin de phase folliculaire que l'augmentation transitoire de la concentration en E2 pendant plus de 48 heures au-dessus d'un certain seuil, va exercer un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse en augmentant sa sensibilité à la GnRH par augmentation du nombre de ses récepteurs. Une décharge de LH va alors avoir lieu provoquant l'ovulation une quarantaine d'heures après le pic d'hormone lutéinisante.

Pendant la phase lutéale, la synthèse d'oestradiol (stimulée par la LH) sera assurée par les grandes cellules lutéales du corps jaune. L'oestradiol et l'inhibine A en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, vont inhiber la maturation folliculaire FSH-dépendante au niveau ovarien. Le corps jaune va ensuite involuer entraînant alors une diminution de la concentration d'oestradiol mais aussi de progestérone et d'inhibine A. La FSH va augmenter et permettre le recrutement d'une nouvelle cohorte de follicules au cours de la transition lutéo-folliculaire. Deux autres oestrogènes pourront être retrouvés : l'estrone (E1) et l'estriol (E3) mais leur activité biologique est peu connue.

Rôle des oestrogènes

L'oestradiol va circuler sous 2% de forme libre, 60% liée à l'albumine et 38% liée à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). En plus de leurs rôles au niveau du tractus génital (restitution de l'endomètre en début de cycle, sécrétion de la glaire au niveau du col utérin, stimulation des canaux galactophores de la glande mammaire), les oestrogènes vont également avoir un rôle périphérique (stimulation de la croissance, de la minéralisation osseuse et de la maturation squelettique, répartition du tissu adipeux de façon gynoïde), dont une action sur la synthèse des protéines hépatiques (angiotensinogène, facteurs de coagulation et les lipoprotéines) en particulier sur la SHBG dont ils augmentent la synthèse. Les oestrogènes vont également avoir un rôle central en exerçant un effet sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Ainsi ils augmentent lentement et progressivement la sécrétion de prolactine.

Désir et oestrogènes (Graziottin 2000; Meston and Frohlich 2000; Bancroft 2005)

Les oestrogènes augmentent la libido en ayant un effet direct sur des neurones de l'hypothalamus au niveau de l'aire suprachiasmatique. Des études montrent que les oestrogènes ont un rôle dans le désir sexuel féminin mais d'après la plupart des chercheurs ce rôle serait seulement minime. En effet, des études montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans les concentrations en oestrogènes chez les femmes avec ou sans diminution du désir, et d'autres ne montrent pas d'augmentation de la libido suite à la seule administration d'oestrogènes. Les oestrogènes ont un impact sur les organes des sens. Ils sensibilisent la peau qui est un récepteur clé pour les stimuli sexuels externes. Les oestrogènes par leur effet sur la lubrification vaginale ont un effet indirect sur le désir.

2.1.2.2.2 La progestérone

La progestérone dans le cycle

Pendant la phase lutéale, la stimulation par la LH va entraîner la sécrétion de progestérone par les grandes cellules lutéales (et un peu par les petites) du corps jaune ce qui va diminuer la pulsativité de la GnRH. L'involution du corps jaune va provoquer une diminution de la concentration de progestérone ce qui va modifier la muqueuse endométriale et entraîner les menstruations. Pendant la phase folliculaire, les follicules ovariens vont sécréter une très faible quantité de progestérone. Les cellules de la thèque vont fournir la Δ^5 -prégnénolone aux cellules de la granulosa qui vont la transformer en progestérone par la Δ^5 - Δ^4 -isomérase.

Rôle de la progestérone

La progestérone va circuler pour 2% sous forme libre, 80% liée à l'albumine et 18% liée à la transcortine. Elle va servir d'intermédiaire de synthèse dans tous les tissus sécréteurs d'hormones stéroïdiennes. Elle va avoir un rôle sur la muqueuse utérine afin de lui donner une

structure optimale pour la nidation. Elle va également préparer la glande mammaire à la sécrétion du lait et être thermogénique.

Désir et progestérone (Graziottin 2000; Meston and Frohlich 2000; Bancroft 2005)

Il existe une discordance entre les différentes études menées sur l'effet de la progestérone sur le désir sexuel féminin. Certaines études montrent que la progestérone aurait un effet négatif sur le désir sexuel. Ainsi sa diminution en période prémenstruelle contribuerait à l'augmentation du désir périmenstruel. D'autres études vont dans le même sens en montrant que les contraceptifs oraux, augmentant le taux de progestérone, diminuent l'intérêt sexuel de la femme. La progestérone en diminuant les récepteurs oestrogéniques tend à diminuer la libido et l'afflux sanguin au niveau de la zone génitale.

Cependant une étude montre que le traitement par oestrogène associé à la progestérone chez les femmes hystérectomisées augmenterait plus le désir que le traitement par oestrogènes seuls. En revanche, la majorité des études montrent que le traitement par la progestérone n'a pas d'influence sur le désir sexuel quelque soit l'âge de la femme.

2.1.2.2.3 Les androgènes

Les androgènes dans le cycle (Miller 2001; Braunstein 2006; Arlt 2007; Palacios 2007)

La testostérone et le $\Delta 4$ -androstènedione sont synthétisés par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule. La production par la thèque interne sous la commande de la LH va être suivie par la transformation locale par les cellules de la granulosa (équipées par des récepteurs pour la FSH) en oestradiol et oestrone ou par la métabolisation par la 5β -réductase en métabolites inactifs. La concentration sanguine de testostérone est plus élevée pendant la phase lutéale qu'au cours de la phase folliculaire et un pic de sécrétion a lieu au moment de l'ovulation.

Il faut noter que la plus grande partie des androgènes actifs chez la femme sont sécrétés par la corticosurrénale sous le contrôle de l'ACTH. La DHEA et l'androstènedione ne pouvant pas être soumis ni à l'activité de l'aromatase ni à la 5α -réductase vont avoir une capacité androgénique faible. La testostérone va être produite par l'ovaire (5 à 25%), par la glande surrénale (5 à 25%), mais surtout par conversion périphérique à partir de l'androstènedione (50%). La production de DHT (di-hydrotestostérone) est secondaire à une conversion périphérique de la testostérone par le follicule pileux dans les tissus cibles périphériques, ici la peau.

Les androgènes : rôle et désir

La testostérone va circuler sous 2% libre, 66% liée à la SHBG et 32% liée à l'albumine. (Snyder 2001). La testostéronémie libre plasmatique, bien que faible en raison de la concentration en protéine porteuse, conditionne néanmoins une partie de la pilosité de certaines régions anatomiques de la femme et joue un rôle dans le désir sexuel (Braunstein 2006; Arlt 2007; Palacios 2007). La testostérone exerce ses effets sur le comportement sexuel en se liant aux récepteurs androgéniques dans le cerveau au niveau de l'aire préoptique de l'hypothalamus en particulier au niveau du système limbique et du cortex cérébral. Une petite proportion de testostérone est convertie en oestradiol dans le cerveau et il est difficile de distinguer si les effets sur le comportement sexuel sont dus aux oestrogènes ou aux androgènes (Sherwin 2002).

L'oestradiol et la testostérone étant tous deux liés à la même protéine de transport : la SHBG, toute modification de cette protéine va entraîner une perturbation de la concentration en hormone libre et donc va influencer sur le désir. Nous pouvons rappeler que la testostérone a une affinité deux fois plus grande pour la SHBG que l'oestradiol et que c'est l'oestradiol qui augmente la synthèse de la Sex Hormone Binding Globulin et que les androgènes diminuent cette synthèse (Palacios 2007).

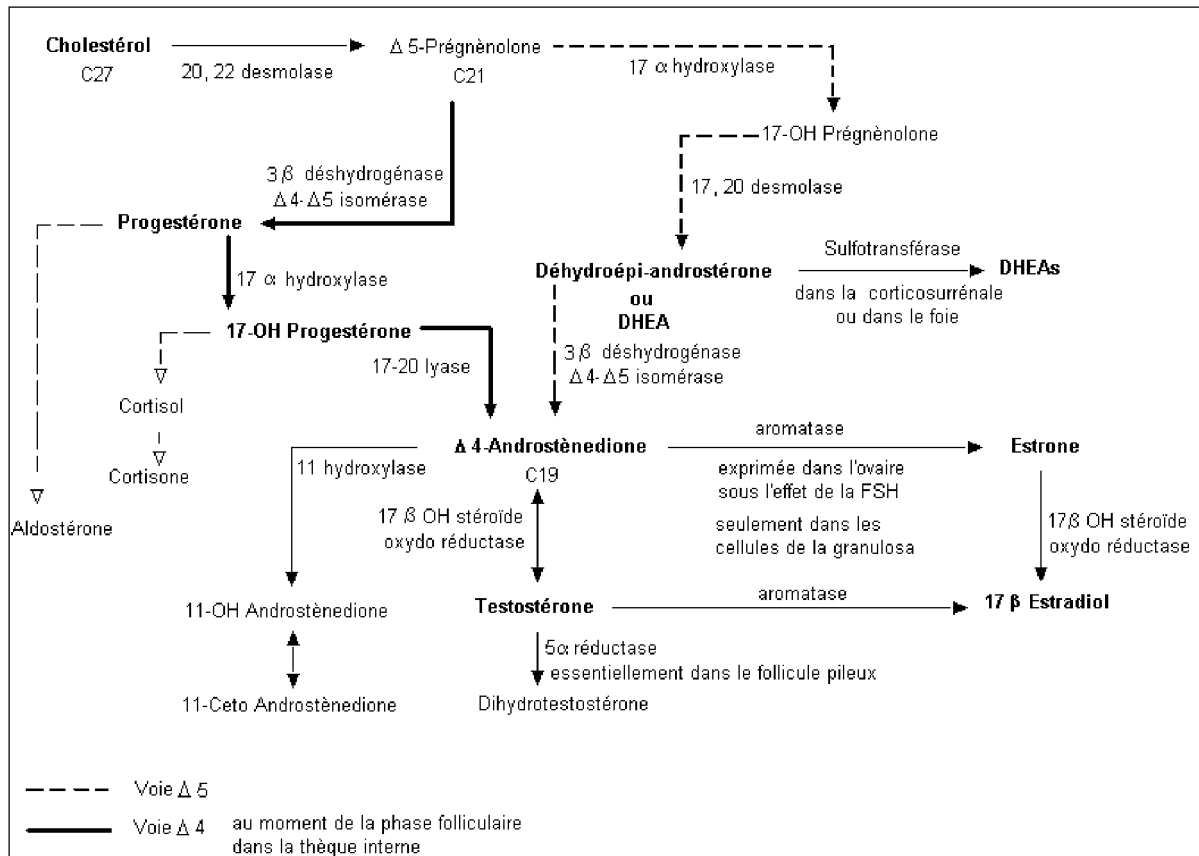


Figure 3. Métabolisme des hormones stéroïdes.

2.1.3 Autres hormones

D'autres hormones vont entrer en jeu dans le désir sexuel féminin dont la prolactine, l'ocytocine, le cortisol, la DHEA et la DHEAs.

2.1.3.1 La prolactine

La prolactine est une hormone antéhypophysaire sécrétée par les cellules lactotropes dont le taux suit un rythme nyctéméral avec un maximum nocturne entre 4h et 10h. Une prolactinémie est généralement considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure ou égale à 20ng/ml. Au-dessus de 25ng/ml, elle sera considérée comme pathologique. La sécrétion sera cependant augmentée dans certaines circonstances non pathologiques comme le stress (chirurgical ou psychologique), l'exercice physique, la relation sexuelle, pendant la grossesse avec un pic au moment de l'accouchement dû à la chute brutale des oestrogènes et de la progéstérone, et lors du post partum quand il y a stimulation du mamelon (Pena and Rosenfeld 2001; Halbreich 2003).

Des médicaments comme les agonistes dopaminergiques inhibent sa sécrétion et les médicaments bloquant les récepteurs dopaminergiques l'augmentent (Petty 1999).

L'hypothalamus sécrète une hormone : le PIF (Prolactin Inhibiting Factor) qui inhibe la sécrétion de prolactine et qui n'est rien d'autre que de la dopamine. Dans les conditions normales, la concentration en dopamine va être supérieure aux autres polypeptides hypothalamiques (la PRF ou Prolactin Releasing Factor et la TRH ou Thyroid Releasing Hormone) stimulant la libération de la prolactine.

Beaucoup d'autres substances endogènes induisent une libération de la prolactine : le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), les sérotoninergiques, les opioïdes, la substance P et les estrogènes. Par contre, des neurotransmetteurs comme le GABA et l'acétylcholine inhibent sa sécrétion (Halbreich 2003).

Le taux de prolactine a un impact sur le désir sexuel (Meston and Frohlich 2000). Une concentration importante diminue l'intérêt sexuel (Bancroft 2005) ce que l'on retrouve chez les personnes atteintes d'hyperprolactinémie secondaire à un adénome antéhypophysaire et chez les femmes allaitantes (mais cela pourrait être également le résultat d'autres facteurs psychologiques entraînant une perturbation de l'humeur avec anxiété et dépression). Une augmentation de la prolactine post orgasmique serait le signal d'une satisfaction du désir et exercerait ainsi un rétrocontrôle négatif sur l'activité sexuelle (Kruger, Haake et al. 2002).

2.1.3.2 L'ocytocine

Cette hormone est synthétisée au niveau de deux noyaux (paraventriculaire et supraoptique) de l'hypothalamus, puis va être transportée dans l'hypophyse où elle va être stockée dans des granules au niveau de corpuscules nerveux. Elle va être libérée dans la circulation générale après stimulation par des influx nerveux dus à des mécanorécepteurs situés au niveau du col de l'utérus (au cours du travail) et après succion du mamelon (pendant l'allaitement). Elle va ainsi favoriser la contraction des cellules myoépithéliales et permettre la lactation.

La libération d'ocytocine va être stimulée par l'oestradiol, la contraception oestroprogestative, l'hypoglycémie et l'angiotensine. Elle va subir un rythme nyctéméral et menstruel. Ainsi un pic de sécrétion au moment de l'ovulation pourra être observé et la concentration sera plus importante en phase lutéale que folliculaire (Anderson-Hunt and Dennerstein 1995).

Cette hormone augmente également pendant la phase d'excitation et la phase d'orgasme avec une augmentation en rapport avec l'intensité de l'orgasme. Elle va alors apporter une sensation de satisfaction ou de satiété après la relation sexuelle (Bancroft 2005). Des études ont montré que dans certains cas, l'administration d'ocytocine synthétique pour faciliter l'allaitement serait liée à l'augmentation du désir sexuel et de la lubrification vaginale (Meston and Frohlich 2000). Enfin, l'ocytocine est connue pour être « l'hormone de la tendresse » car elle favorise le comportement affectueux dans les interactions non sexuelles.

2.1.3.3 Le cortisol

Le cortisol est un glucocorticoïde synthétisé par le cortex de la glande surrénale. Il est libéré après stimulation par l'ACTH antéhypophysaire elle-même sécrétée sous l'effet du CRF (Corticotropin Releasing Hormone ou corticolibérine) hypothalamique. La sécrétion de cortisol suit un rythme nyctéméral avec une concentration maximale vers 8h. Une cortisolémie est considérée comme normale si elle est située entre 275 et 555 nmol/L (ou 100

à 200 µg/L) pour un prélèvement effectué le matin vers 8h. Les cas d'hypercortisolismes chroniques (syndrome de Cushing) sont corrélés avec une diminution de la libido alors qu'en aigu les glucocorticoïdes paraissent l'augmenter (Meston and Frohlich 2000).

2.1.3.4 La DHEA

La DHEA et la DHEAs sont des stéroïdes sécrétés presque exclusivement par la zone réticulée de la corticosurrénale (environ 80% de DHEA et 90% de DHEAs) (Basaria and Dobs 2006). La DHEA est transformée par une sulfotransférase en DHEAs au niveau des surrénales et la DHEAs est transformée en DHEA par une sulfatase au niveau tissulaire. Ces deux formes de DHEA sont donc en interconversion métabolique permanente dans l'organisme (Arlt, Hammer et al. 2006). La principale action biologique de ces hormones est liée à leur conversion en androgènes (androstènedione, testostérone et dihydrotestostérone) et en œstrogènes (œstradiol) par des enzymes dans les tissus périphériques.

Ces tissus cibles œstrogéno- ou androgéno-sensibles modulent la synthèse des stéroïdes sexuels actifs, à partir des prohormones, selon les besoins intracellulaires locaux (intracrinologie). Il n'y a alors pas de relargage des stéroïdes actifs dans l'espace extracellulaire et dans la circulation générale (Labrie, Luu-The et al. 2005). Au niveau ovarien, la DHEA sert d'intermédiaire dans la synthèse des hormones sexuelles. La DHEA et la DHEAs sont également considérées comme des neurostéroïdes car elles sont synthétisées au niveau du cerveau.

La sécrétion de DHEA suit un rythme circadien parallèle à celui du cortisol avec un pic induit par l'ACTH le matin vers 8h. La DHEA est sécrétée pulsatilement et la DHEAs en continue (Belaisch 2002). Les valeurs normales sont de $5,2 \pm 1,06$ ng/ml pour la DHEA et de 1304 ± 482 ng/ml pour la DHEAs. Le pic de production est atteint entre 18 et 25 ans, ensuite, ces concentrations vont en décroissant avec l'âge. Cette diminution est liée à une baisse de la sécrétion surrénalienne (Arlt, Hammer et al. 2006). Chez la femme de plus de 70 ans, ceci est à l'origine d'une diminution de la libido qui s'explique par la diminution de l'effet androgénique de la DHEA (Spark 2002). Le taux de DHEA est alors équivalent à 20% de celui retrouvé chez la jeune femme. La concentration en DHEA retrouvée vers 20 ans peut être diminuée de 95% chez les femmes de 85 à 90 ans (Spark 2002; Labrie, Luu-The et al. 2005).

Chez l'animal, la DHEA a un effet inhibiteur de l'action apaisante des récepteurs GABA et un effet de stimulation des récepteurs NMDA. Il en résulte une activité stimulante d'éveil qui peut expliquer partiellement ses effets sur la libido (Belaisch 2002). Avant 70 ans, les modifications du désir sexuel chez la femme ne sont pas imputables au taux de DHEA (Davis, Davison et al. 2005).

2.1.3.5 L'alpha-MSH (alpha-Melanocyte Stimulating Hormone)

Ce polypeptide provient de l'hydrolyse d'une prohormone : la pro-opiomélanocortine ou POMC (qui est également à l'origine de l'ACTH, des lipotropines, d'endorphines et d'enképhalines) au niveau de l'hypophyse. La sécrétion d'alpha-MSH est contrôlée par l'hypothalamus. Par une action possible sur cinq types de récepteurs (MC1R-MC5R), la mélanocortine a un rôle de régulation dans un grand nombre de fonctions physiologiques (Cragolini, Scimonelli et al. 2000): la pigmentation de la peau, la fonction cortico-surrénalienne, l'homéostasie énergétique, la douleur, le comportement alimentaire et sur la fonction sexuelle...

Des études sur le comportement sexuel chez la rate ovariectomisée ont été réalisées. L'administration d'analogue de l'alpha-MSH (comme le PT-141) induit une augmentation de la réponse sexuelle chez la rate après fixation de cette molécule sur des récepteurs hypothalamiques et limbiques du cerveau impliqués dans le comportement sexuel (Pfaus, Shadiack et al. 2004). L'effet de l' α -MSH passerait par l'activation du récepteur MC3R (Nocetto, Cragolini et al. 2004) ou du récepteur MC4R (Brown, Blagg et al. 2007).

Des études préliminaires chez la femme suggèrent un rôle de la mélanocortine dans l'initiation du désir sexuel et de l'excitation. En effet, au moment de l'ovulation, une augmentation de l'activation du système hypothalamique mélanocortique, induit par les oestrogènes, est retrouvée. Le pic de désir sexuel serait en partie corrélé avec l'augmentation de l'alpha-MSH dans les régions hypothalamiques du cerveau associées au comportement sexuel de la femme (Pfaus, Shadiack et al. 2004).

2.1.3.6 Les phéromones

Ce sont des substances chimiques volatiles capables de produire une réaction physiologique semblable à une hormone et donc qui déterminent une adaptation comportementale et endocrinienne après traitement de l'information par l'hypothalamus. Chez l'animal, les phéromones sont détectées par l'organe voméro-nasal qui correspond, chez l'homme, au conduit naso-palatin situé à la base du septum nasal mais qui est beaucoup moins développé (Frey 2003).

Chez les animaux, ces phéromones augmentent l'attractivité entre le mâle et la femelle, et favorisent l'accouplement. Chez l'Homme peu d'études ont été faites. Le fait que les glandes odoriférantes axillaires deviennent actives à la puberté pose l'hypothèse qu'elles joueraient un rôle dans la communication sexuelle. Il a juste été démontré que ces glandes produisent une odeur axillaire donnant une l'information sur le système immunitaire de l'individu. Dix stéroïdes ont été trouvés dans la sueur axillaire humaine dont trois ont été décrites comme des phéromones : l'androstenone, l'androsténol, l'androstadiénone.

C'est après transformation de ces molécules par des bactéries que ces phéromones deviennent plus odorantes et détectables. Il a été montré, chez des femmes vivant ensemble, que ces phéromones synchronisent les cycles menstruels. Ces cycles peuvent également être modifiés par d'autres situations comme la présence régulière d'hommes. Leurs phéromones accélèrent le cycle menstruel de la femme qui, à leur contact, est régulier (Meston and Frohlich 2000).

La femme pendant la période d'ovulation aurait une sensibilité maximale pour l'exaltolide (substance d'odeur ambrée) ce qui montre une variation de la sensibilité olfactive selon le statut hormonal. Dans les cas d'hypoestrogénismes, la morphologie de l'épithélium olfactif involue. Pendant cette même période, la femme va produire une plus grande quantité d'acides aliphatiques dans ses sécrétions vaginales. Leur rôle dans le comportement sexuel n'ont cependant pas été établi.

Notons que les organes des sens vont servir de récepteurs des stimuli sexuels externes que ce soit l'odorat, le goût (importance du goût de la peau apprécié par les baisers), le toucher, l'audition ou la vue (qui a un rôle plus important dans l'initiation du désir chez l'homme que chez la femme) (Graziottin 2000).

2.2 La régulation neuro-endocrinienne

2.2.1 La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur de la famille des catécholamines synthétisé à partir de la tyrosine par les neurones de la substance noire et ceux de l'aire tegmentale ventrale, ainsi que dans l'hypothalamus où la dopamine joue un rôle dans la freination de la libération de la prolactine. Les projections dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale vont agir au niveau du système limbique (système dopaminergique méso-cortico-limbique) en ayant une action dans l'olfaction, la mémoire et les émotions. La dopamine a également un rôle dans le système de récompense en rapport avec la quête de plaisir.

La dopamine peut servir de précurseur à la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline et favorise le relargage de l'ocytocine et de la vasopressine. Chez les rongeurs, la dopamine facilite le comportement de lordose. Ce réflexe de lordose correspond à un état de réceptivité comportemental montrant la motivation sexuelle de l'animal. La concentration de dopamine dans le noyau acubens va augmenter quand la femelle devient réceptive (en présence du mâle) et lors de la copulation (Hull, Lorrain et al. 1999).

Les agonistes dopaminergiques augmentent les comportements sollicitant et menant à la copulation qui sont présumés être en quelque sorte analogues au désir sexuel humain (Giargiari, Mahaffey et al. 2005). L'intervention de la dopamine sur le comportement sexuel se fait via les récepteurs D₂ (Fabre-Nys, Chesneau et al. 2003). Cependant, certaines études rapportent des résultats controversés quant au rôle de la dopamine sur le comportement sexuel. Elles montrent que les agonistes et antagonistes dopaminergiques peuvent soit augmenter ou soit diminuer le comportement de lordose selon le statut hormonal de la rate (Paredes and Agmo 2004).

Chez la femme, la dopamine est impliquée dans le désir sexuel de façon directe en agissant au niveau central ou indirectement par l'intermédiaire de la prolactine (Haefliger and Bonsack 2006). Dans ces deux cas l'augmentation de ce neurotransmetteur fait augmenter le désir (Meston and Frohlich 2000). Une baisse de la libido est alors corrélée à un taux bas de dopamine (Giargiari, Mahaffey et al. 2005).

2.2.2 La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur synthétisé à partir du tryptophane. Les neurones à sérotonine ont leurs corps cellulaires dans le noyau du raphé dans le tronc cérébral. Ils vont se projeter dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière. Ce neurotransmetteur sera impliqué dans les phénomènes d'anxiété et de dépression (ainsi que la noradrénaline) et dans la région limbique au niveau du plaisir et la motivation. Une augmentation au niveau central de la transmission sérotoninergique est susceptible de diminuer l'activité sexuelle en diminuant le désir sexuel et en inhibant l'orgasme (Meston and Frohlich 2000; Haefliger and Bonsack 2006).

Chez la rate, en général, l'augmentation de l'activité sérotoninergique est associée à une diminution de sa réceptivité sexuelle. Cependant, selon le type de récepteurs sérotoninergiques activés, la réponse sexuelle sera différente. L'activation des récepteurs 5-HT_{1a} diminue le comportement de lordose (Kishitake and Yamanouchi 2004; Uphouse and Wolf 2004) alors que l'activation du récepteur 5-HT_{2A/2C} le facilite (Uphouse, White et al.

2003). De même, le blocage du récepteur 5-HT₃ diminue le comportement sexuel (Kishitake and Yamanouchi 2004).

Chez l'homme, la stimulation de ces récepteurs est responsable de l'effet inverse sur le fonctionnement sexuel ; l'activation des récepteurs 5HT_{1A} augmentent l'activité sexuelle alors que l'activation des récepteurs 5HT₂ la diminue.

2.2.3 Autres neurotransmetteurs et neuropeptides

D'autres neurotransmetteurs ont une action sur la fonction sexuelle. Les opioïdes influencent négativement le désir (Meston and Frohlich 2000; Bancroft 2005). L'adrénaline et la noradrénaline ont un rôle dans l'excitation sexuelle. Leurs concentrations (et celle de leur métabolite l'acide vanillylmandélique) sont augmentées après l'acte sexuel, pendant la masturbation et l'orgasme (Meston and Frohlich 2000).

Un antagonisme des récepteurs histaminiques H₂ provoque parfois une diminution de la libido en diminuant le recaptage de la testostérone. L'intérêt réduit pour l'activité sexuelle peut également être secondaire aux effets sédatifs centraux (Meston and Frohlich 2000; Haefliger and Bonsack 2006). Concernant le GABA, il y a peu d'études concernant son effet sur le désir sexuel. Le glutamate, quand à lui, inhibe le phénomène de lordose chez la rate. Le monoxyde d'azote a une action pendant l'excitation au niveau de la vasocongestion clitoridienne ; aucune action sur le désir n'a été documentée.

Ces quelques rappels physiologiques nous permettent de mieux comprendre le fonctionnement de la réaction sexuelle chez la femme et notamment l'impact des composants biologiques et psychologiques sur le désir sexuel féminin. La compréhension de ce phénomène nous permet d'aborder les dysfonctions sexuelles chez la femme notamment les variations de désir qu'elles soient de nature physiologique, organique ou psychologique.

Tableau 1 : Effets des différentes molécules chimiques endogènes sur la libido chez la femme.

	Origine	Sécrétion stimulée ou inhibée	Effet sur la libido	Effet
Hormones				
Oestrogène	Ovaire (PF : cellules de la granulosa) (PL : grandes cellules lutéales du corps jaune)	Stimulée par : FSH LH	Positif Indirect	Action sur la lubrification vaginale Sensibilisation de la peau, récepteur des stimuli sexuels externes Mais augmente la concentration en SHBG
Progestérone	Ovaire (PL : cellules de la granulosa des follicules ovariens) (PF : grandes cellules lutéales du corps jaune)	Stimulée par : LH	Pas d'influence	Non connu
Testostérone	Ovaire 5 à 25% Stroma ovarien et thèque interne du follicule Glande surrénale 5 à 25% Conversion périphérique 50%	Stimulée par : LH	Positif	Action au niveau du système limbique et du cortex cérébral Diminue la concentration en SHBG
Prolactine	Antéhypophyse (cellules lactotropes)	Inhibée par le PIF (Prolactine Inhibiting Factor)	Négatif	Non connu
Ocytocine	Synthèse au niveau de l'hypothalamus (noyau paraventriculaire et supraoptique) Stockage dans l'hypophyse (granules au niveau de corpuscules nerveux)	Libération stimulée par des influx nerveux dus à des mécanorécepteurs	Positif	Apporte une sensation de satiété après la relation sexuelle

Cortisol	Cortex de la glande surrénale	Stimulée par l'ACTH	Variable	Non connu Diminution de la libido dans les cas d'hypercortisolismes chroniques Augmentation de la libido dans les cas d'hypercortisolismes aigus
Alpha-MSH	Hydrolyse de la pro-opiomélanocortine (prohormone) dans l'hypophyse	Contrôlée par l'hypothalamus	Positif	Action au niveau de certains récepteurs impliqués dans le comportement sexuel
Prohormones				
DHEA et DHEAs	Corticosurrénale (zone réticulée) Ovaire Cerveau (neurostéroïdes)	Stimulée par l'ACTH	Positif	Intermédiaire dans la synthèse des hormones sexuelles
Phéromones				
androsténone, androsténol, androstadiénone	Glandes odoriférantes		Positif	Chez l'animal, augmentent l'attractivité entre le mâle et la femelle et favorisent l'accouplement
Neurotransmetteurs				
dopamine	Neurones de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale, dans l'hypothalamus	Synthèse à partir de la tyrosine	Positif	Inhibiteur de la sécrétion de prolactine Action au niveau central et rôle dans le circuit de récompense Précurseur de la synthèse d'adrénaline
Sérotonine	Neurones dont le corps cellulaire est dans le noyau du raphé dans le tronc cérébral	Synthèse à partir du tryptophane	Négatif	Chez l'animal, stimulation du récepteur 5-HT ₂ facilite la libido et du récepteur 5-HT _{1a} diminue la libido. Inverse chez l'homme

PF : phase folliculaire. PL : phase lutéale

3. Les perturbations non-médicamenteuses de la libido

Il y a un siècle, il était peu séant qu'une femme s'intéressât de trop près à la sexualité. Elle était alors considérée comme perturbée mentalement. Aujourd'hui, c'est le manque d'intérêt pour la sexualité qui est considéré comme pathologique, et qui paraît nécessiter un traitement. Pour dépister et diagnostiquer ces dysfonctionnements sexuels et pour trouver un traitement approprié, des définitions et des classifications ont été progressivement établies et permettent une pratique clinique quotidienne.

3.1 Classification des dysfonctionnements sexuels

3.1.1 Le DSM-IV et l'ICD-10

Plusieurs types de classifications ont été proposés pour déterminer les dysfonctions sexuelles chez la femme, mais seulement deux systèmes de diagnostic sont fréquemment utilisés : le DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) élaboré par l'American Psychiatric Association, et le ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Edition) proposé par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ces systèmes sont basés sur le modèle de réponse sexuelle proposé par Masters, Johnson et Kaplan (Hartmann, Heiser et al. 2002).

Dans le DSM-III, la notion d'inhibition de désir sexuel fit son apparition dans les années 1980. Puis, dans le DSM-III-R les quatre groupes de dysfonctions, que l'on retrouve dans les différentes classifications, furent individualisés et le terme « inhibition de désir sexuel » fut changé par « manque de désir » ou « désir sexuel hypoactif ». Dans cette classification le terme « aversion sexuelle » apparut également. Le DSM-IV, quant à lui, a été obtenu après remaniement des définitions (Vroege, Gijss et al. 1998). En effet, les classifications sont en continuelle évolution ce qui explique que la notion de dysfonctionnement du désir continue à évoluer depuis la première classification.

Selon le DSM-IV, des désordres du désir sexuel ou les changements psychophysiologiques qui caractérisent le cycle de réponse sexuelle, définissent des dysfonctionnements sexuels, qui sont à l'origine d'une souffrance marquée et de difficultés interpersonnelles. Dans l'ICD-10, la définition exprime l'idée qu'une personne est incapable de participer à une relation sexuelle comme elle le souhaiterait (Anastasiadis, Salomon et al. 2002).

Selon l'American Psychiatric Association (2004), les quatre catégories de dysfonctionnements sexuels sont :

- *les troubles du désir sexuel*, avec la baisse du désir sexuel et l'aversion sexuelle :
la baisse du désir est caractérisée par une diminution ou une absence, d'intérêt sexuel, de pensées sexuelles et de fantasmes.
l'aversion sexuelle consiste à un évitement de tout contact avec son partenaire.
- *les troubles de l'excitation sexuelle*.
Le trouble de l'excitation est caractérisé par une incapacité à atteindre ou maintenir jusqu'à l'accomplissement de l'acte sexuel, une activité sexuelle comme une lubrification adéquate répondant aux stimuli sexuels.
- *les troubles de l'orgasme*.
Le trouble de l'orgasme se caractérise par une absence ou un retard de l'orgasme, ou une intensité des sensations orgasmiques diminuées, malgré une excitation sexuelle importante.

les troubles sexuels avec douleur comme la dyspareunie et le vaginisme.

La dyspareunie est une douleur génitale associée à l'activité sexuelle, et, le vaginisme est un spasme involontaire de la musculature du tiers externe du vagin empêchant toute pénétration vaginale. Généralement, la dyspareunie est provoquée par un problème gynécologique comme une vaginite, un abcès des glandes de Bartholin, un herpès, une maladie inflammatoire pelvienne, une endométriose, par un manque de lubrification ou par la position coïtale.

Dans cette classification, d'autres types de perturbations peuvent être définis comme les dysfonctions sexuelles dues à une affection médicale générale et celles induites par une substance. De même, les différents troubles peuvent être subdivisés en sous-types :

- le premier permet la différenciation d'un trouble considéré comme présent de tout temps à celui d'acquis
- le facteur contexte entrant en jeu, le deuxième distingue un trouble généralisé de celui qui est de type situationnel.
- le troisième précisera le nombre de facteurs étiologiques dont les facteurs psychologiques.

L'ICD-10 ajoute dans sa classification une autre catégorie de dysfonctionnements : les conduites sexuelles excessives comme la nymphomanie qui se définit comme une exacerbation pathologique du désir sexuel chez la femme (Hatzimouratidis and Hatzichristou 2007). Le DSM-IV et l'ICD-10 furent critiqués car ces classifications sont considérées comme restrictives et ne tenant pas compte de la complexité de l'expérience sexuelle. Ceci est dû au fait qu'elles sont basées sur le cycle de réponse de Masters, Johnson et Kaplan.

3.1.2 Les autres classifications

D'autres initiatives ont été menées dans le but de refléter les développements révolutionnaires en matière de médecine sexuelle pendant ces dernières années. Ainsi, après deux consultations internationales (à Paris en 1999 et 2003) sur les dysfonctionnements sexuels, une nouvelle classification a été établie (Basson, Berman et al. 2000; Anastasiadis, Salomon et al. 2002). Elle pourrait remplacer les anciennes classifications dans la mesure où elle tient compte de celles-ci et de l'expérience des différents experts. Elle n'est pas juste centrée sur la réponse génitale et les symptômes interférant avec les rapports sexuels. Elle prend en compte l'interaction du couple et le ressenti subjectif.

Ainsi, concernant l'excitation, une nouvelle distinction est faite entre les composantes subjective et génitale. En général, les femmes souffrent plus du défaut d'excitation subjective que du manque de congestion vaginale (Basson, Berman et al. 2000; Hatzimouratidis and Hatzichristou 2007). Le trouble de l'excitation sexuelle subjective est caractérisé par une diminution des sensations psychiques d'excitation alors que les autres signes physiques telle que la lubrification persistent. Le trouble de l'excitation génitale est caractérisé par une diminution ou une absence de l'excitation génitale. Il y aura donc diminution des sensations lors des caresses génitales et une diminution de la vasocongestion au niveau des organes sexuels. Un trouble mixte regroupant ces deux types d'excitation peut être retrouvé.

Concernant le désir, une nouvelle définition étend le concept de réceptivité. Ainsi les femmes n'ayant qu'un désir réactif ne sont plus considérées comme entrant dans la catégorie des femmes ayant un trouble du désir. De plus, pour qu'un manque d'intérêt sexuel rentre dans la définition d'une diminution du désir, il doit être plus prononcé que celui dû à la lassitude du fait d'une longue durée de vie conjugale avec le même partenaire, et que celui secondaire à des incidents au cours de la vie.

D'autres classifications ont été élaborées et sont utilisées dans la médecine sexuelle, comme celle proposée par l'American Foundation of Urologic Disease (AFUD) lors d'un consensus multidisciplinaire en 1998 (Verit, Verit et al. 2006), celle de la National Institute of Health lors d'une conférence de consensus sur l'impuissance en 2000, et celle des première et deuxième consultations internationales sur les dysfonctionnements sexuels en 2001 et 2004 (Hatzimouratidis and Hatzichristou 2007).

La diminution de désir peut être secondaire à d'autres dysfonctions sexuelles comme l'anorgasmie mais elle peut également résulter de nombreuses conditions psychiatriques ou médicales. Les processus psychologiques et somatiques entrant dans la réponse sexuelle sont impliqués dans les causes de dysfonctions sexuelles (Phillips 2000).

3.2 Les perturbations physiologiques intervenant au cours de la vie d'une femme

Plusieurs types de perturbations physiologiques peuvent minorer la libido. Nous verrons ici le syndrome prémenstruel, la ménopause et la grossesse.

3.2.1 Le syndrome prémenstruel

3.2.1.1 Manifestations cliniques

Il débute quelques jours avant les règles et dure jusqu'au début de celles-ci. Il est caractérisé par des modifications fonctionnelles, physiques, et psychologiques. Il existe des manifestations congestives (seins et extrémités gonflés, abdomen ballonné, ...) dues à une hyperperméabilité vasculaire consécutive aux œstrogènes et au dysfonctionnement de l'activité de l'aldostérone, de migraine cataméniale, de troubles digestifs (nausées, vomissement, constipation ou diarrhée), de troubles veineux (hémorroïdes, jambes lourdes), de manifestations cutanées, des douleurs et des bouffées.

Une modification de l'humeur est également observée avec une irritabilité, une agressivité ainsi qu'une tendance dépressive et une labilité émotionnelle. La femme pendant cette période est fatiguée et manque d'énergie. Ces symptômes sont secondaires à un dysfonctionnement du système sérotoninergique et répondent favorablement aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine (Dickerson, Mazyck et al. 2003).

3.2.1.2 Etiologie

Ces troubles seraient imputables au déséquilibre oestroprogestatif correspondant à une hyperœstrogénie relative et/ou déficit en progestérone. La sévérité des troubles serait corrélée avec des taux élevés en œstrogènes, en prégnénone sulfate et en prégnénone, ces derniers étant anxiogènes par leurs effets agonistes sur le système gabaergique. En revanche, l'allopregnenolone (métabolite neuroactif de la progestérone), a des propriétés anxiolytiques et donc son augmentation entraîne des symptômes moins sévères.

D'autres perturbations neuro-endocriniennes faisant intervenir, la prolactine, les prostaglandines et les neurotransmetteurs s'intègrent dans cette étiologie. L'ensemble des perturbations explique la baisse du désir contingente des modifications de l'humeur et à l'état général de la femme.

3.2.2 La ménopause

3.2.2.1 Approche socio-culturelle

Le terme ménopause ne date que de deux siècles. Avant le 19^{ème} siècle, l'expression employée était « cessation des menstrues ». Deux mots grecs constituent le mot ménopause : menos signifiant mois et pausis voulant dire arrêt. Selon les époques, les cultures, les religions, les individus, la ménopause est perçue différemment. Pour certaines femmes, elle marque la fin de l'activité sexuelle alors que pour d'autres elle permet une redécouverte des plaisirs de la sexualité. Il faudra donc différencier « les femmes » de « la femme », les différentes femmes vivant leur ménopause de façons différentes selon leur pays, leur éducation, leur religion, leur niveau socio-économique.

Pour la femme française d'aujourd'hui, l'étude de la perception de la ménopause se base sur cinq éléments : l'arrêt des règles, de la fécondité, l'évolution du capital santé, le capital esthétique, la valeur sociale. Une majorité de femmes voit l'arrêt des règles comme une délivrance sur le plan pratique (douleur, inconvénients). D'autres voient en cette fin une perte symbolique pensant que les règles sont un élément de l'identité féminine. Enfin, une partie raisonne selon un modèle traditionnel imaginant que les règles permettent d'épurer l'organisme de ses impuretés (théorie d'Hippocrate et de Galien).

Quant à l'arrêt de la fécondité, elle permet à la femme de ne plus se soucier de sa fécondité, ce qui lui procure un soulagement, une délivrance, lui permettant de ne penser qu'à son plaisir. Ceci est surtout vrai pour les femmes catholiques pratiquantes, la religion catholique n'autorisant classiquement pas la contraception. Pour d'autres femmes, cet arrêt signe une rupture avec la vie car elles ne peuvent plus enfanter. Elles voient alors en cet arrêt une perte du pouvoir de séduction par rapport à l'homme.

La ménopause va avoir un impact sur le capital santé. D'un côté, les femmes vont constater une amélioration en n'ayant plus d'anémie par carence martiale ni de migraine cataméniale. De l'autre, des problèmes de santé vont apparaître comme l'ostéoporose, les bouffées de chaleur, et nous pourrions également noter des répercussions sur la peau et les muqueuses, une prise de poids, et des troubles psychiatriques.

Les femmes très attachées à leur capital esthétique vont vivre ce moment douloureusement. Il faut qu'elles réussissent à trouver le juste milieu, que ce soit dans l'habillement ou dans le maquillage. C'est d'ailleurs ce que les hommes reprochent aux femmes à la ménopause, à savoir qu'ils considèrent que la femme « se laisse aller » et qu'elle ne fait plus d'effort vestimentaire ou cosmétique. Certaines femmes sont quand même perçues comme très désirables car elles savent se mettre en valeur.

La ménopause est en corrélation avec la valeur sociale de la femme. Les femmes pensent que le pouvoir de séduction est important car il leur permet d'exister par et pour le regard des autres. La femme doit donc continuer à être désirable pour continuer à avoir son rôle dans la société. C'est ce que les traitements hormonaux suggèrent dans leur publicité en jouant sur la valeur symbolique, en proposant aux femmes de rester « jeunes » et « femmes ». Certaines femmes vivront la ménopause comme une entrée dans la vieillesse et ressentiront donc ce moment douloureusement alors que d'autres la considéreront comme une deuxième vie et une période d'épanouissement où elles pourront s'occuper d'elles-mêmes et devenir sereines.

La ménopause, par son impact psychologique, pourra être corrélée avec une diminution transitoire du désir liée à la crainte de ne plus plaire, ou même avec une absence totale de désir (la femme se considérant trop âgée pour avoir une vie sexuelle).

3.2.2.2 Définition

La ménopause se définit par l'arrêt définitif des menstruations, résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne. En pratique, le diagnostic de ménopause sera posé chez une femme de plus de 45 ans après plus de douze mois d'aménorrhée spontanée ou après trois réponses négatives aux tests aux progestatifs trois mois de suite (ce test consiste en une administration d'un progestatif pendant dix jours : il est positif s'il apparaît une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif). L'âge moyen de ce phénomène en France est entre 50 et 51 ans. Avant 40 ans, il s'agit d'une ménopause précoce et après 55 ans d'une ménopause tardive. Nous pouvons souligner le fait que la consommation de cigarettes modifie l'âge de la ménopause en la faisant intervenir de 1,5 à 2 ans plus tôt (McKinlay 1996). Il existe deux types de ménopause : l'artificielle par castration chirurgicale ou induite par des irradiations ou de la chimiothérapie, et la naturelle spontanée.

3.2.2.3 Hormonologie

A la ménopause, les concentrations en LH et en FSH vont augmenter. Cette hypersécrétion résulte d'une augmentation de sécrétion en GnRH et d'une diminution du rétrocontrôle ovarien par diminution ou absence d'oestradiol et d'inhibine. La concentration en oestrogènes va elle aussi être modifiée. L'oestradiol s'effondre définitivement. L'oestrone, elle aussi diminuée, reste l'oestrogène majeur, son origine étant de nature périphérique par aromatisation des androgènes provenant de la corticosurrénale ou du stroma ovarien (Basaria and Dobs 2006). Concernant la progestérone son origine sera de nature surrénalienne et son taux sera faible.

Le taux des androgènes circulants est modifié également. La concentration en testostérone reste identique, mais celle de l'androstènedione diminue. Cependant le taux d'androgènes est moins abaissé que celui des œstrogènes entraînant ainsi une hyperandrogénie relative accentuée par la diminution de la production hépatique de SHBG due à la diminution de l'oestradiol. Les androgènes continuent à être synthétisés dans les cellules thécales et interstitielles (ou hilaires) sous la stimulation de la LH qui est élevée chez la femme ménopausée. Le déclin de la production d'androgènes ovariens est corrélé à l'âge. (Basaria and Dobs 2006) de même que celui des androgènes surrénaliens (DHEA et DHEAs) (Arlt, Hammer et al. 2006). En revanche, la ménopause après chirurgie bilatérale des ovaires est associée à une forte diminution de la concentration en testostérone (50%) (Snyder 2001).

3.2.2.4 Désir sexuel

L'hypoœstrogénie conduit à une sécheresse cutanée et vaginale. Un défaut de lubrification vaginale peut entraîner des difficultés pendant les rapports sexuels et donc une modification du désir dans les relations à venir. De plus, l'action au niveau cutané, entraîne une diminution de la sensibilité cutanée et donc une moins bonne réception des stimuli externes (Graziottin 2000).

La testostérone reste au même taux et n'a pas d'impact négatif sur la libido (Dennerstein, Dudley et al. 1997) sauf dans le cas d'une ménopause après ovariectomie bilatérale qui est responsable d'une baisse de la concentration en testostérone et d'une diminution de la libido.

S'il y a modification du comportement sexuel de la femme ménopausée dans le sens d'une diminution de désir ce sera essentiellement imputable à des causes psychologiques.

3.2.3 L'hyperprolactinémie de la grossesse

D'autres perturbations physiologiques peuvent survenir comme l'hyperprolactinémie ayant lieu pendant la grossesse. En effet cette hormone augmente de façon physiologique jusqu'au terme où elle atteint 100 à 350ng/ml. Elle va augmenter également pendant le post partum, au moment de la lactation, sous l'effet de la succion du mamelon. Cette hyperprolactinémie peut également se manifester dans des cas de perturbations organiques.

3.3 Les perturbations organiques

3.3.1 Les désordres endocriniens

3.3.1.1 L'hyperprolactinémie

Une hyperprolactinémie peut être retrouvée dans le cas d'adénome à prolactine et en cas de perturbation au niveau du SNC notamment dans les cas de méningiome, de désordres auto-immuns disséminés... qui influencent, alors, la sécrétion hypothalamique. L'élévation se fera jusqu'à un seuil pathologique. Elle sera alors accompagnée en général d'un trouble du cycle, d'une aménorrhée, et d'une galactorrhée (Halbreich 2003). Des troubles du désir ont également été rapportés. Par son effet inhibiteur sur les sécrétions hypothalamiques de GnRH et des gonadotrophines, elle diminue indirectement le taux de testostérone libre. De plus, la diminution du taux d'estrogènes est responsable d'une sécheresse vaginale qui secondairement induit une baisse de la libido (Bhasin, Enzlin et al. 2007). Des facteurs de comorbidité comme un hypopituitarisme et une hypothyroïdie peuvent être retrouvés.

3.3.1.2 Les dysthyroïdies

Les troubles thyroïdiens, en plus de provoquer des perturbations menstruelles, sont associés à des dysfonctionnements sexuels. Indirectement, la fatigue, la dépression et les troubles de l'humeur associées à l'hypothyroïdie contribuent aux dysfonctions sexuelles en particulier à la diminution de désir. Une fatigue, des myalgies, une irritabilité et une dépression retrouvées dans l'hyperthyroïdie peuvent participer également au trouble du désir. De plus, une diminution du taux de testostérone libre, secondaire à une augmentation du taux de SHBG, est observée ce qui peut concourir aussi à une baisse de la libido (Bhasin, Enzlin et al. 2007).

3.3.1.3 Le diabète

Les femmes diabétiques de type 1 ou 2 présentent également des troubles sexuels (Bhasin, Enzlin et al. 2007). Les neuropathies, la défaillance vasculaire ainsi que des causes psychologiques sont à l'origine d'une diminution de la libido et d'une insatisfaction sexuelle (Enzlin, Mathieu et al. 2003). Dans le cas du diabète de type 1, la souffrance sexuelle varie selon les phases du cycle avec plus de difficultés lors de la phase lutéale (Salonia, Lanzi et al. 2006).

3.3.1.4 Modifications androgéniques

3.3.1.4.1 L'hypoandrogénisme

L'insuffisance androgénique chez la femme peut être consécutive à une ovariectomie bilatérale, une insuffisance hypothalamo-hypophysaire, un syndrome de Turner, une insuffisance surrénale primaire, un traitement par glucocorticoïdes ou par contraceptifs oraux, une insuffisance ovarienne d'origine auto-immune (lupus). Trois critères essentiels furent définis par la conférence de consensus de Princeton en 2002 afin de diagnostiquer cet hypoandrogénisme (Basaria and Dobs 2006; Braunstein 2006; Arlt 2007) :

- des signes cliniques non spécifiques comme une altération du sentiment de bien être, une fatigue persistante, une ostéoporose, et des modifications des comportements sexuels (diminution du désir, du plaisir, et de la réceptivité sexuelle) doivent être retrouvés
- le statut oestrogénique de la femme doit être normal ou corrigé
- pour être considéré comme anormal, le taux de testostérone libre doit être inférieur au quartile inférieur des valeurs normales en fonction de l'âge.

Les observations d'hypoandrogénisme chez l'homme ont permis de découvrir la corrélation entre diminution de la libido et bas taux de testostérone. Chez la femme insuffisante androgénique, la carence en testostérone et en DHEA est corrélée avec une diminution de l'intérêt sexuel. L'augmentation de désir et de réponse sexuelle après administration de testostérone ou de DHEA montre indirectement que leur insuffisance cause des dysfonctions sexuelles (Bhasin, Enzlin et al. 2007).

3.3.1.4.2 L'hyperandrogénisme

Les femmes peuvent également manifester des signes d'hyperandrogénisme secondaire à un syndrome des ovaires polykystiques, à une tumeur surrénalienne, une tumeur ovarienne androgènes sécrétante, à une hyperplasie surrénalienne congénitale. L'augmentation du taux de testostérone n'est pas forcément corrélée avec une augmentation de la libido. Les études sont controversées, certaines montrant une augmentation du désir sexuel alors que d'autres constatent une baisse de la libido. Le taux de dépression élevé, l'altération de l'image corporelle (secondaire à l'hirsutisme, l'alopecie androgénique, l'acné dû au fort taux de testostérone et à l'ambiguïté génitale dans le cas de l'hyperplasie surrénalienne congénitale), diminuent indirectement le désir sexuel chez la femme atteinte d'hyperandrogénisme (Bhasin, Enzlin et al. 2007).

3.3.1.5 L'insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne est caractérisée par une asthénie, une léthargie, une faiblesse et un manque de bien-être. Une insuffisance surrénalienne primaire est associée avec une baisse de la production de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes et des prohormones surrénaliennes. La diminution du désir sexuel, le manque de poils pubiens et axillaires, sont corrélés avec le bas taux de DHEA (Bhasin, Enzlin et al. 2007).

3.3.1.6 L'insuffisance oestrogénique

La déficience oestrogénique chez la femme peut apparaître à la ménopause, lors d'une insuffisance ovarienne prématurée ou lors d'un syndrome de Turner. Mais, le changement dans le désir sexuel est plus lié aux précédentes expériences sexuelles de la femme qu'à son statut oestrogénique (Bhasin, Enzlin et al. 2007).

3.3.2 Les désordres neurologiques

3.3.2.1 Les désordres neurologiques d'origine centrale

Les pathologies neurologiques altèrent fréquemment la réponse sexuelle et les patients atteints acceptent mal la modification de leur sexualité. Ces désordres neurologiques modifient la transmission des stimuli sexuels et vont conduire à une diminution ou une augmentation du désir sexuel selon les zones du cerveau atteintes. C'est le cas des traumatismes crâniens, des accidents vasculaires cérébraux, des traumatismes de la moelle épinière (Rees, Fowler et al. 2007).

Les patients épileptiques peuvent avoir des gestes sexuels involontaires comme des caresses, des grattements des organes génitaux jusqu'à des mouvements masturbatoires. Ces manifestations sont en général accompagnées d'amnésie ce qui fait que ces automatismes sont peu rappelés (Luef and Loscher 2007; Rees, Fowler et al. 2007).

Certaines femmes épileptiques, en dehors de ces épisodes possibles, sont hyposexuelles et ont peu de désir (Morrell, Giudice et al. 2002). Une étude, cependant, ne montre pas de baisse de libido chez la patiente épileptique (Morrell and Guldner 1996). Mais c'est surtout leur traitement médicamenteux qui va modifier leur libido. Après lobectomie temporale, leur activité sexuelle est améliorée (Harden 2005). Les patientes atteintes par la maladie de Parkinson et par la sclérose en plaques vont également voir leur désir sexuel diminué (Rees, Fowler et al. 2007).

3.3.2.2 Les désordres neurologiques d'origine périphérique

Les structures neurologiques centrales ne sont pas les seules à participer à la libido. Des dysfonctionnements sexuels sont retrouvés dans les cas de neuropathies périphériques par atteintes des fibres nerveuses myélinisées ou non comme dans les neuropathies diabétiques. Les atteintes du système nerveux autonome sont aussi impliquées. Elles peuvent être de nature traumatique comme c'est le cas après chirurgie de la zone pelvienne (par exemple après hystérectomie) (Berman and Bassuk 2002; Rees, Fowler et al. 2007).

3.3.3 Les perturbations d'origine vasculaire

Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre sur la réponse sexuelle, le désir sexuel selon Rosemary Basson peut être secondaire à l'excitation physique (Basson, Leiblum et al. 2004). Celle-ci se manifeste par une vasocongestion des organes sexuels ce qui explique qu'une détérioration des réponses hémodynamiques peut conduire à une diminution du désir réactif. C'est le cas dans les syndromes d'insuffisance clitorido-vaginale secondaire à une athérosclérose responsable de la fibrose de la paroi vaginale et des muscles clitoridiens.

La diminution du flux sanguin au niveau vaginal et clitoridien va conduire à une diminution de l'élongation clitoridienne et de l'engorgement vaginal (Park, Goldstein et al. 1997). Les facteurs de risque vasculaire sont l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, les problèmes cardiaques et l'âge notamment l'arrivée de la ménopause. En effet, l'oestradiol a un effet protecteur contre cette athérosclérose (Berman and Bassuk 2002).

Les altérations de la libido peuvent être secondaire à une pathologie, mais peuvent également être consécutives à des interventions chirurgicales.

3.3.4 Les interventions chirurgicales

L'intégrité anatomique est importante. Ainsi les interventions au niveau de l'appareil génital de la femme que ce soit pour des raisons culturelles ou pour des raisons médicales, vont avoir un impact sur la sexualité féminine.

3.3.4.1 Les étiologies « médicales »

L'hystérectomie ne semble pas avoir d'effet négatif sur la libido. Quand on met en parallèle les états pré- et post-opératoires, il existe un effet neutre voir positif de cette intervention sur la sexualité. Cependant dans le cas d'ovariectomie bilatérale, la carence oestrogénique et androgénique serait la cause d'altération du désir sexuel (Yazbeck 2004). Les variations hormonales ne sont pas les seules causes de dysfonctionnement sexuel, le côté psychologique entre également en jeu. Ainsi nous pouvons classer les femmes en deux catégories :

- La première, dont l'utérus représente un symbole de féminité et de reproduction et dont l'ablation a un impact négatif sur l'image corporelle et l'identité sexuelle féminine. Cette cicatrice mentale sera renforcée par la présence d'une cicatrice physique. Cette perte de sentiment de féminité va entraîner une détérioration de sa propre image, une dépression et donc secondairement une diminution de désir de la femme.
- La seconde, dont la libido est augmentée après hystérectomie, celle-ci améliorant le bien-être général en supprimant les dyspareunies, les dysménorrhées, et surtout la crainte d'une grossesse indésirée.

La préoccupation première des patientes devant avoir une hystérectomie est de savoir si cette intervention aura des répercussions négatives sur le fonctionnement sexuel. La présence de fausses idées comme la peur de saigner, d'avoir mal, de réactiver le cancer ou même de transmettre la maladie lors de l'acte sexuel est toujours présente chez certaines femmes. Ces peurs infondées sont responsables d'une diminution de leur désir sexuel. Le rôle du personnel médical est alors important. Les femmes n'osant pas entamer la discussion sur la sexualité post-hystérectomie, il importe que le médecin aborde directement ou indirectement la question.

Toutes les interventions chirurgicales modifiant l'aspect physique de la femme peuvent avoir une répercussion sur sa libido par la perturbation psychologique qu'elles impliquent. Nous pouvons penser notamment à la mastectomie nécessaire en cas de cancer du sein ou de la présence d'une poche après colostomie. Dans le cas de l'ablation d'un sein, la reconstruction mammaire a un impact positif en valorisant l'image corporelle de la femme mutilée (Schover 1991). A ce titre, elle peut constituer une prévention contre la souffrance psychologique et la diminution du désir sexuel secondaire à une diminution du sentiment d'attractivité sexuelle.

Concernant les interventions au niveau de la zone génitale (épisiotomie, traumatismes obstétricaux), certaines pourront entraîner des douleurs et, partant, une dyspareunie, ou des modifications des sensations habituelles de la femme qui répondra alors de façon différente aux stimuli sexuels (Pauls, Kleeman et al. 2005). D'autres actes chirurgicaux, comme la chirurgie cardiaque, minorent la libido, la crainte pour le pronostic vital nuisant à une reprise précoce de l'activité sexuelle.

3.3.4.2 Les pratiques ethniques : les mutilations génitales féminines

Elles se définissent comme toutes les procédures incluant une ablation partielle ou totale ou toutes autres sortes de traumatismes des parties génitales externes de la femme que ce soit pour des raisons culturelles, religieuses ou des raisons non-thérapeutiques. Elles sont pratiquées dans vingt-sept pays en Afrique surtout dans le nord. Au Soudan 90% des femmes sont excisées. Cette pratique se retrouve également en Extrême Orient, en Indonésie et en Malaisie (Elmusharaf, Elkhidir et al. 2006).

Ces mutilations sont interdites dans un certain nombre de pays européens dont la France. Mais au 19^{ème} siècle, la « circoncision » féminine était pratiquée dans les pays européens et américains dans les cas d'insomnie, de stérilité, de nymphomanie ou de désordres psychiatriques notamment l'hystérie (Conroy 2006). La « World Health Organization » a établi une classification de ces mutilations génitales en quatre types. Le type I correspond à l'excision du prépuce et d'une part ou de la totalité du clitoris, le type II de l'excision du prépuce et du clitoris avec une partie ou la totalité des petites lèvres, le type III de l'excision d'une part ou de toutes les parties externes génitales et de l'infibulation, et, le type IV de piercing, incision, ou autres procédures sur le clitoris ou les lèvres (Elmusharaf, Elhadi et al. 2006).

L'infibulation est la pratique la plus mutilante. Elle consiste, après avoir coupé le clitoris et les petites lèvres, à lacérer les grandes lèvres pour faire saigner leurs bords internes, puis à les réunir par une couture ou un système d'agrafes. La désinfibulation se fera alors avec un objet tranchant le jour du mariage. Ces mutilations peuvent donc entraîner la mort par hémorragie ou infection. Des complications médicales redoutables, à court et à long terme, peuvent être observées comme le tétanos, les fistules vésico-vaginales, les lésions du périnée, les scléroses vaginales ou vulvaires empêchant toute vie sexuelle et gênant l'accouchement. Ainsi, la femme mais aussi l'enfant à naître sont exposés à une morbi-mortalité non négligeable. Les femmes excisées sont également plus sensibles aux infections génitales avec des pertes vaginales malodorantes jaunâtres ou blanchâtres ainsi que des démangeaisons génitales, des douleurs en urinant et des algies pelviennes séquellaires (Coren 2003).

Ces pratiques ne sont habituellement pas réalisées dans un but religieux (sauf dans certains cas pour l'excision de type I) mais ont surtout une valeur de rites propitiatoires, symbolisant alors l'entrée dans la vie adulte (Gruenbaum 2005). Ces pratiques entraînent chez certaines femmes des troubles de la sexualité et du désir par leur retentissement psychologique et physiologique, par la douleur que les actes sexuels vont pouvoir engendrer. Une femme ayant subi une mutilation génitale a beaucoup plus de risque de présenter des troubles sexuels dont un manque de désir.

Des études controversées montrent, en revanche, que bien qu'elles n'aient plus de sensibilité clitoridienne, certaines femmes excisées continuent à avoir des orgasmes en développant une sensibilité plus importante au niveau d'autres zones, leur poitrine étant la zone la plus sensible. De ce fait, certaines femmes excisées auraient quand même du plaisir lors des rapports sexuels (si la douleur pouvant être engendrée n'est pas plus forte) (Coren 2003). Ces mutilations génitales n'auront donc pas les mêmes répercussions sur le désir selon le type d'excision et la perception de la femme d'un point de vue physique et psychologique.

3.4 Les perturbations psychologiques

3.4.1 Particularité individuelle

Chaque femme va vivre sa sexualité différemment selon sa personnalité, ses peurs et ses expériences personnelles (Watson and Davies 1997).

3.4.1.1 Les pathologies psychiatriques

Les pathologies psychiatriques peuvent engendrer une diminution du désir sexuel. La dépression est souvent un facteur retrouvé chez les femmes ayant des difficultés sexuelles. Cette pathologie se caractérise par une baisse du tonus neuropsychique associée à un sentiment de tristesse et à un ralentissement psychomoteur, et donc à une baisse de la libido (Hartmann 2007).

Des études comparatives montrent un plus fort taux de dysfonctionnement sexuel chez les patientes déprimées que chez les non déprimées (Baldwin 2001). La baisse de libido semble être la dysfonction sexuelle la plus souvent retrouvée chez les patients souffrant de dépression (Baldwin 2003). L'anxiété, les troubles de l'humeur, ainsi que des troubles plus importants comme la schizophrénie, sont également associés à une modification de la libido. Chez la majorité des patients schizophréniques, les pensées érotiques et l'activité sexuelle vont diminuer. Quelques-uns seulement voient leur libido augmenter (Tardieu, Micallef et al. 2006).

3.4.1.2 L'image de soi

Les difficultés sexuelles d'une femme peuvent résulter d'une non-acceptation de son image corporelle. La perception négative de son corps (une personne se considérant par exemple comme trop grosse) ou de certaines parties de celui-ci (seins trop petits) entraîne un manque de confiance en soi et perturbe la libido. Il est important de garder une bonne estime de soi (Hartmann, Heiser et al. 2002; Basson, Brotto et al. 2005).

3.4.1.3 Les peurs et les angoisses

La peur des maladies sexuellement transmissibles, d'une grossesse indésirée, des douleurs suite à une intervention chirurgicale récente, ... influencent négativement le désir sexuel. La crainte de l'échec ou l'obligation de résultat fondé sur une conception performante de la sexualité peuvent également être inhibitrice du désir (Imbert and Allilaire 2004).

3.4.1.4 Les expériences personnelles

Les expériences antérieures conditionnent la perception de la sexualité. Les premières expériences sexuelles ratées et les dyspareunies sont à l'origine d'une baisse du désir. Des expériences plus traumatisantes comme des abus sexuels, un viol ou de la violence conjugale auront un impact négatif important sur la sexualité de la femme (Basson, Brotto et al. 2005).

3.4.1.5 Le vécu de sa sexualité

La fréquence des rapports sexuels est différente selon les femmes et selon l'investissement de chacune dans la sexualité. Il n'y a pas de « normalité », chacune vivant sa sexualité selon ses propres attentes et ses propres envies. L'investissement professionnel, familial, relationnel ou

sexuel sera différent selon les femmes, certaines accordant plus de temps à leur métier qu'à leur famille et à leur mari. Suite à une grossesse, l'épanouissement érotique féminin peut être relégué au second plan au profit des soins de maternité. De plus l'attitude fusionnelle mère-enfant relaie le couple amante-amant.

3.4.2 Les problèmes interpersonnels

Le désir présent au début d'une relation a tendance à s'estomper avec les années. La lassitude qui s'installe dans le couple est secondaire aux gestes routiniers, à l'habitude du partenaire, aux situations qui deviennent peu érotiques et trop rapides. En plus de cette routine s'ajoute la communication défailante au sein du couple. La femme n'exprime pas ses besoins, ses souhaits érotiques ou son insatisfaction sexuelle. La maladresse d'un conjoint, son inexpérience ou son incompetence sont autant de facteurs qui diminuent progressivement la motivation sexuelle de la femme. Les conflits conjugaux entraînent une inhibition de la sexualité (Imbert and Allilaire 2004).

L'apparence physique du partenaire, son odeur, sa texture de peau ont un impact sur les sens. L'aptitude à érotiser son partenaire et à éprouver une attirance physique pour lui est importante pour déclencher un désir. Un conjoint s'enlaidissant avec l'âge ou ne faisant plus attention à son physique, ne sera plus objet de désir. Lors des mariages « arrangés » par les familles, la femme se retrouvant mariée à un inconnu qu'elle n'aime pas, la motivation sexuelle, pour cet homme qu'elle ne désire pas, sera diminuée.

3.4.3 Facteurs sociologiques

Le « droit au plaisir » prôné il y a quelques années lors du mouvement féministe est devenu aujourd'hui l'« obligation au plaisir ». Les individus sont considérés maintenant comme déficients si ils n'ont pas de désir sexuel. Pourtant l'acte sexuel ne devrait pas être vu comme une performance à établir. Des idées fausses, pouvant conduire à une modification du désir sexuel, persistent. Nous pouvons citer par exemple des idées concernant les méfaits physiques de la masturbation et les mythes comme le fait que l'homme doit initier les relations sexuelles, que c'est la performance sexuelle qui compte, qu'une relation sexuelle normale doit être de nature linéaire en passant par une augmentation progressive de l'excitation et qu'elle doit se terminer par un orgasme, qu'un rapport sexuel est synonyme de pénétration... (Butcher 1999; Butcher 1999)

Il est donc important que les adolescents puissent avoir accès à une éducation sexuelle afin que ces idées ne soient plus véhiculées. Les parents ont, eux aussi, un rôle important concernant les réponses aux questions que leurs enfants leur posent sur la sexualité. Des facteurs de conditions de vie et de situations socio-économiques peuvent être impliqués dans une baisse de la motivation sexuelle. Les événements de vie négatifs comme le chômage, un rythme de vie stressant, des conditions de logements difficiles avec la présence des familles ou des enfants à proximité du lit conjugal, le décès d'un parent, une maladie sont autant de facteurs pouvant induire une diminution du désir sexuel (Hirsch 2007).

Enfin, la religion a un impact important sur la sexualité. Elle régit un certain nombre de règles délimitant ce qui est permis ou non. Que ce soit dans le christianisme, le judaïsme ou l'islamisme, la femme est reléguée au rôle d'épouse, de mère, soumise et passive et sous l'autorité de l'homme. La femme n'est pas l'égal de l'homme comme le montre la religion catholique qui explique comment Dieu a façonné la femme à partir d'une côte d'Adam. De plus, la religion catholique se méfie de la femme qui est responsable du péché originel. Chez

les catholiques, l'idéal de vie est la virginité chez la femme (et la chasteté chez l'homme). Le mariage tient une place inférieure. Le christianisme culpabilise la recherche du plaisir et ne reconnaît qu'un rôle de génération de l'espèce à la sexualité. La copulation ne doit avoir lieu que dans le mariage et sans entrave à la procréation, la contraception n'étant pas autorisée.

Dans le judaïsme, la sexualité n'est pas considérée comme un sujet tabou et fait partie de l'éducation des enfants. L'homme a le devoir de donner du plaisir à sa femme et l'abstinence totale est une faute grave. Une période de restriction sexuelle devra être observée pendant la période des règles. En effet, le sang des règles est considéré comme impur et par extension la femme le sera également. Cette période appelée la « nidda » comprend la période des règles puis une période de pureté de sept jours. Tout rapport sexuel et tout contact physique pouvant faire naître le désir seront proscrits tant que du sang sera présent. Le « mikveh » est un bain rituel, marquant la fin de la nidda, qui purifie la femme et qui permet au couple de reprendre les activités sexuelles.

Pour l'Islam, la sexualité tient une place importante puisqu'il faut se marier et avoir des rapports sexuels (c'est une obligation entre les époux). La jeune femme doit être vierge au mariage. La vie sexuelle est également rythmée par des purifications et des ablutions afin de se laver de son état d'impureté. Le hammam tient donc une place essentielle puisqu'il permet de s'y purifier après les relations sexuelles, après les règles et après le retour de couches.

La baisse de désir peut survenir également suite à une altération de l'état général, d'une anémie, d'une fatigue, d'un stress, d'une incontinence urinaire pendant le rapport, d'affections génitales induisant des dyspareunies. Le fonctionnement de la réaction sexuelle chez la femme et notamment l'impact des composants biologiques et psychologiques sur le désir sexuel féminin nécessite la connaissance de la physiologie féminine. De plus, il existe un certain nombre de dysfonctions induites par la prise de substances influençant la sexualité : drogues, aphrodisiaques et médicaments.

Tableau 2 : Facteurs pouvant contribuer à une baisse de la libido chez la femme.

<p>Causes organiques</p> <ul style="list-style-type: none">- désordres hormonaux (hyperprolactinémie, dysthyroïdies, hypo ou hyperandrogénie, hypoestrogénie, insuffisance surrénalienne, diabète)- désordres neurologiques (AVC, épilepsie, maladie de Parkinson, neuropathies)- perturbations vasculaires (insuffisance clitorido-vaginale)- interventions chirurgicales (hystérectomie, ovariectomie, épisiotomie, ablation d'un sein, chirurgie cardiaque)- autres : affections génitales, cancer (du sein, de l'utérus), maladies sexuellement transmissibles, incontinence, maladie asthénisante, grossesse, ménopause, syndrome prémenstruel, âge- causes iatrogènes
<p>Causes psychologiques</p> <p><i>Particularité individuelle</i></p> <ul style="list-style-type: none">- pathologie psychiatrique (dépression, anxiété, schizophrénie)- image négative de soi- angoisses et peurs (douleur pendant l'acte, grossesse, infections sexuellement transmissibles, réputation, perte du partenaire)- expériences antérieures (violence, abus sexuel) <p>- problèmes interpersonnels (durée de la relation, conflits conjugaux, expérience et attractivité du partenaire, sentiments à l'égard du partenaire, communication défailante, mariage arrangé, infertilité)</p> <p><i>Facteurs environnementaux</i></p> <ul style="list-style-type: none">- causes socioprofessionnelles (chômage, surmenage, retraite, problème économique)- causes familiales (familles nombreuses, belle-famille, décès d'un parent ou d'un enfant)- causes culturelles (mutilations génitales féminines, religions, mythes, éducation sexuelle inadéquate, normes culturelles)

4. Drogues, aphrodisiaques et sexualité.

4.1. Les drogues et la soumission chimique

4.1.1 Quelques drogues

La fréquence de l'utilisation des drogues en milieu festif, notamment lors des raves parties, des festivals techno, des sorties en discothèque en fait un problème de santé publique. Ces drogues modifient les perceptions sensorielles. Lors de grands rassemblements, les festivaliers se regroupent et conjuguent drogues et musique techno. La modification de leur état de conscience favorise leur sociabilité.

4.1.1.1 L'ecstasy ou MDMA



Le méthylènedioxyméthamphétamine a des propriétés stimulantes et hallucinogènes. Il agit en augmentant la libération présynaptique de dopamine, de sérotonine, et de norépinéphrine, en inhibant la monoamine oxydase, et en diminuant la recapture présynaptique ce qui modifie le métabolisme des neurotransmetteurs (Smith, Larive et al. 2002).

Figure 4. Comprimés d'ecstasy.

<http://www.orangeusd.k12.ca.us/date/> consulté le 15 avril 2008

L'ecstasy exerce des propriétés désinhibitrices contribuant à amplifier l'intensité des liens affectifs entre les inconnus : il s'établit des rapprochements physiques qui n'impliquent pas nécessairement des rapports sexuels (augmentation de la tendresse et de la sensualité) (Jansen and Theron 2006). Elle induit des états euphorisants ainsi qu'une sensation de proximité interpersonnelle augmentée. Elle facilite la communication avec l'extérieur, le ressenti des sensations et altère les sens notamment le toucher en exacerbant la sensibilité épidermique. Concernant le désir sexuel, les résultats sont contradictoires mais, en général, les études montrent une hausse de la libido (surtout dans les cas de prises occasionnelles). De même, le niveau de satisfaction reste élevé malgré les dysfonctions sexuelles. Ceci est dû à une diminution des inhibitions sexuelles, à l'exploration de nouvelles pratiques, à une minoration des barrières physiques et à une communication interpersonnelle basée sur des caresses, des massages.

4.1.1.2 Les autres drogues festives

Le cannabis augmente la libido en minimisant les inhibitions et en amplifiant la relaxation. De même, d'autres drogues peuvent être citées comme stimulantes du désir sexuel : la cocaïne, l'opium, l'ibogaïne, le yagé, le peyote, le datura, le soma, la méthamphétamine, le 2CB, les poppers (les nitrites d'amyles augmentent plaisir), la PCP... Le LSD augmente le plaisir érotique en particulier sur le plan du toucher, les amphétamines aux posologies habituelles induisent des dysfonctionnements sexuels et à dose plus élevée ou régulière, elles peuvent faire cesser l'activité sexuelle. L'héroïne quant à elle entraîne une baisse de la libido.

Ces drogues peuvent être prises volontairement par la femme, mais elles peuvent également lui être administrées à son insu pour la rendre vulnérable. D'autres substances sont utilisées plus spécifiquement pour abuser sexuellement des victimes. C'est ce qu'il est classique d'appeler les « drogues du viol ».

4.1.2 Les drogues du viol

4.1.2.1 Généralités

Certaines drogues ou médicaments détournés de leur indication d'origine, sont à l'origine de soumission chimique. Les agresseurs sexuels en font ingérer à l'insu de leur victime afin de pouvoir abuser sexuellement d'elles. De telles agressions perpétrées en général par les hommes sur des femmes ou des enfants (Rey-Salmon and Pepin 2007) se définissent comme un rapport sexuel ou des contacts oraux, anaux, ou vaginaux, non consentis, imposés par une contrainte physique ou psychique, et dans le cas présent avec la complicité d'un médicament ou plus largement d'un xénobiotique.

Les substances impliquées dans ces agressions sont nombreuses. Il est classique de citer l'alcool, les benzodiazépines dont le flunitrazépam, le GHB, la kétamine, les barbituriques, la scopolamine, les opiacés, le cannabis, les relaxants musculaires, les antihistaminiques, l'hydrate de chloral, la phencyclidine, les amphétamines, le LSD, la cocaïne et l'ecstasy... (Dorandeu, Pages et al. 2006). Les drogues du viol, apparues dans les années 1990, sont définies comme des substances qui, après administration, diminuent l'inhibition sexuelle et augmentent la possibilité d'une relation sexuelle non voulue.

Les drogues utilisées seront responsables d'une sédation, d'une amnésie postcritique, d'une confusion. Elles diminuent la capacité de résistance à l'agression des victimes en modifiant leur jugement et en diminuant leurs inhibitions. Elles entraînent également une soumission voire une collaboration de la personne agressée.

L'agresseur choisira une molécule qui aura des effets suivants (Gaulier, Fonteau et al. 2004) :

- une sédation afin que la victime ne se rende pas compte de son agression,
- d'une amnésie postcritique afin que la victime n'aille pas déposer plainte, et qu'elle ait des difficultés pour témoigner,
- un effet hallucinogène qui modifie les perceptions spatio-temporelles de la victime,
- une désinhibition donnant l'impression à la victime de collaborer à l'acte sexuel et la gênant alors pour porter plainte car elle se sent coupable.

Les molécules de soumission chimique possèdent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- une action relativement rapide et de courte durée
- une symptomatologie peu caractéristique
- une obtention facile
- une action à faible posologie
- une détection analytique difficile (substance active à faible posologie, à faible demi-vie, instable in vitro, ou présente à l'état endogène)
- une discrétion d'administration à la victime (incorporation à une boisson ...)
- être idéalement incolore, inodore, sans saveur et ainsi difficile à détecter pour la victime.

Ainsi les substances les plus souvent utilisées, en milieu festif, sont le GHB, les benzodiazépines, l'alcool, les hypnotiques.

Tableau 3 : Substances potentiellement et théoriquement utilisables dans le cadre de la soumission chimique sur un plan neuropharmacologique. (Gaulier, Fonteau et al. 2004).

Effet recherché	Classe pharmacologique	Substances potentiellement utilisables
Sédation - Hypnose	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines, zolpidem et zopiclone, barbituriques, méprobamate, éthanol, hydrate de chloral, étomidate, glutéthimide, GHB...
	Antagonistes histaminiques	Anti-histaminiques H ₁
	Antagonistes dopaminergiques	Neuroleptiques, réserpine, (GHB ?)
	Agonistes morphiniques (récepteurs μ et κ)	Opiacés et opioïdes, kétamine...
	Adénosinomimétiques directs ou indirects	Aucune
Amnésie	Agonistes cholinergiques	GHB
	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...
	Antagonistes NMDA	Phencyclidine, GHB, kétamine
Hallucinations	Agonistes sérotoninergiques	LSD, amphétamines sérotoninergiques fortement hallucinogènes (2, 5 diméthoxy-4-bromoamphétamine et 2,5 diméthoxy-4-méthylamphétamine), ecstasy (3, 4-méthylènedioxyméthamphétamine et apparentées), mescaline, psilocine, GHB, éthanol...
	Antagonistes dopaminergiques	Ecstasy, mescaline, GHB, étomidate...
	Agonistes morphiniques (récepteurs κ)	Opiacés, kétamine...
	Agonistes CB1 et CB2	Delta-9 tétrahydrocannabinol
	Agonistes PCP	Phencyclidine
	Parasympatholytiques	Atropine, scopolamine
	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...
Désinhibition	Agonistes dopaminergiques	Amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine), ecstasy
	Agonistes sérotoninergiques	LSD, amphétamines sérotoninergiques, ecstasy, GHB, éthanol
	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...
	Agonistes noradrénergiques	Amphétamines dopaminergiques, ecstasy

4.1.2.2 Substances les plus fréquemment utilisées

4.1.2.2.1 Le GHB ou γ -hydroxybutyrate

Il est aussi appelé par ses consommateurs liquid X, liquid ecstasy, et easy lay. C'est un dérivé du GABA, neurotransmetteur inhibiteur présent dans le SNC. Il est présent à l'état endogène en petite quantité. Il a été développé en tant qu'agent d'anesthésie, mais fut de moins en moins utilisé en médecine du fait d'assez fréquents effets analgésiques insuffisants et d'effets indésirables (convulsions). Une de ses indications fut également le traitement de la narcolepsie, des troubles du sommeil, de la dépression, de l'anxiété, et du syndrome de manque alcoolique et à d'autres drogues. Les bodybuilders furent les premiers à en faire une utilisation détournée. Ils l'utilisèrent pour augmenter leur masse musculaire par sa capacité à stimuler la libération de l'hormone de croissance (Smith, Larive et al. 2002).

Des utilisateurs en consomment pour ses effets euphorisants, désinhibiteurs, et aphrodisiaques... En effet, le GHB a des effets positifs sur la sexualité. Il augmente le sentiment de rapprochement et d'intimité sexuelle avec l'autre partenaire, il exacerbe les sensations de toucher, et modifie l'orgasme. En revanche, des effets négatifs contrebalancent les effets positifs : difficulté à parvenir à un degré d'excitation et à atteindre l'orgasme. Son pouvoir désinhibiteur induit des comportements sexuels qui peuvent être différents des comportements habituels (en dehors de l'emprise de la drogue) (Sumnall, Woolfall et al. 2008).

Cette drogue, utilisée le plus souvent chez soi, est aussi trouvée dans les night-clubs... Un individu mal intentionné l'associera à la boisson alcoolisée d'une autre personne pour pouvoir abuser d'elle sexuellement dans la soirée. En effet, les violeurs utilisent cette substance pour ses caractéristiques idéales. Elle se présente sous forme liquide inodore, incolore mais avec un léger goût salé qui sera masqué par les boissons alcooliques (Abramowitz 2004). Son action est rapide en 15 à 30 minutes et persistera pendant environ trois à quatre heures. Son action dépressive sur le SNC va s'amplifier avec une augmentation des posologies. Le GHB induira dès lors une désinhibition et une difficulté à s'opposer à l'agresseur, une relaxation musculaire, une sédation et une amnésie antérograde.

Sa demi-vie courte (une vingtaine de minutes) fait qu'il ne sera pas détecté dans les urines douze heures après l'ingestion. Ses effets dépresseurs du SNC sont manifestement les mêmes que lors d'une intoxication alcoolique, la victime ne se rendant alors pas forcément compte qu'elle a été soumise chimiquement (Varela, Nogue et al. 2004). D'autres molécules, la γ -butyrolactone (GBL) et le 1,4 butanediol (1,4-BD), précurseurs chimiques du GHB, sont également utilisées (Smith, Larive et al. 2002). Cette « ecstasy liquide » n'est pas pour autant si utilisée que ce que les médias peuvent laisser entendre. En effet c'est l'éthanol qui est la première cause de soumission chimique (Puri 2007).

4.1.2.2.2 Le Flunitrazépam

Connu sous son nom commercial *Rohypnol*® mais aussi sous la dénomination de roofies, roche et forget-me pill, cette benzodiazépine a été utilisée pour perpétrer de nombreux viols par soumission chimique. Son AMM est le traitement des troubles du sommeil (posologie de 0,5 à 1mg). Le flunitrazépam est également retrouvé en tant qu'agent d'induction de l'anesthésie. Il est dix fois plus puissant que le diazépam. Il va donc être utilisé pour ses propriétés sédatives, amnésiantes, désinhibitrices, euphorisantes, apparaissant 30 minutes

après l'absorption. L'effet sédatif peut durer jusqu'à huit heures après l'ingestion. Souvent associé avec de l'alcool, il permet de rendre les victimes inconscientes et dans l'incapacité de résister à leur agresseur. Ses métabolites, comme le 7-amino-flunitrazépam, sont difficilement détectables dans les urines car, malgré la demi-vie longue d'une vingtaine d'heures, la distribution tissulaire est rapide et les posologies administrées sont faibles (Smith, Larive et al. 2002; Ohshima 2006).

Pour diminuer le nombre de soumissions chimiques dues à cette substance, le laboratoire Roche a modifié ses propriétés galéniques. Ce médicament, antérieurement indétectable dans les boissons (sans odeur, ni couleur), se dissout actuellement moins rapidement et modifie la couleur de la boisson dans laquelle il ne peut être introduit qu'en la colorant en bleu.

Les benzodiazépines, avec leurs propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes, sont souvent retrouvées dans des cas d'agression sexuelle. D'autres exemples peuvent être cités comme le nitrazépam (Mogadon®), diazépam (Valium®), clonazépam (Rivotril®), triazolam (Halcion®), bromazépam (Lexomil®)... Des hypnotiques comme la zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®) ont été également associés à des cas de soumission chimique (Stark and Wells 1999).

4.1.2.2.3 La kétamine

En milieu urbain, elle est aussi appelée K, spécial K ou kit-kat. C'est un dérivé de la PCP (phencyclidine) utilisé en tant qu'anesthésique vétérinaire. En médecine humaine, elle est utilisée dans des cas critiques afin de maintenir la pression vasculaire et la respiration. Elle diminue la conscience de la victime et la rend amnésique 15 minutes après l'ingestion. Les hallucinations qu'elle provoque, la difficulté de faire le discernement entre la réalité et les rêves, relèguent la personne à la place de spectatrice. Elle est donc aussi utilisée dans les cas de viol (Smith, Larive et al. 2002).

4.1.2.2.4 L'alcool

L'alcool, consommé en petite quantité, peut amplifier le désir sexuel chez la femme, en réduisant notamment les inhibitions sociales. L'absorption d'alcool en grande quantité entraînant une forte dépression du système nerveux central et provoquant des périodes d'oubli (black out), favorise l'agression sexuelle des individus qui en ont bu. De plus sa facilité d'obtention, sa présence constante dans les soirées, et sa consommation banalisée par les individus, en font une substance clé de la palette du violeur par soumission chimique (Puri 2007).

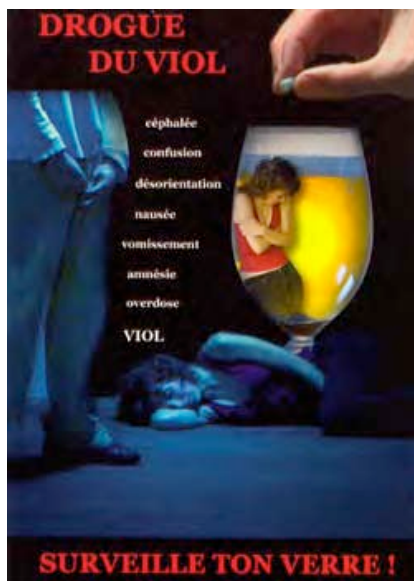


Figure 5.

Bouteille d'alcool. <http://www.orangeusd.k12.ca.us/date/> consulté le 15 Avril 2008

4.1.2.3 Prévention

Quelques précautions sont à respecter afin d'éviter le risque de soumission médicamenteuse :



- Ne pas perdre de vue son verre et le conserver avec soi lorsqu'on se déplace
- Eviter de boire son verre s'il a été laissé sans surveillance
- Refuser les boissons offertes par un étranger ou dont la provenance est ignorée
- Boire à partir de contenants non débouchés (attention au saladier de sangria ou de punch)
- Ne pas hésiter à quitter un endroit si l'environnement ne paraît pas sûr et si l'entourage n'est pas familier

Figure 6. Affiche d'une campagne de prévention contre les drogues du viol. <http://www.mairie-reze.fr/actualites/print.asp?arId=5266> site consulté le 15 avril 2008

- En cas de malaise, se faire raccompagner uniquement par un ami de confiance
- Conserver assez d'argent sur soi pour payer ses consommations ou prendre un taxi
- Sortir en groupe plutôt que seul et faire attention les uns aux autres
- S'informer sur les drogues du viol.



Figure 7. Affiche d'une campagne de prévention contre les drogues du viol. <http://www.strategies.fr/archives/1293/129303602/image-force-corporate-pour-l--umih.html> site consulté le 15 avril 2008

Diverses campagnes de prévention ont été menées au cours des dernières années en France. Depuis certaines discothèques servent leurs boissons dans des verres fermés par un couvercle que le consommateur perce lui-même avec sa paille.



Figure 8. billglass, verre anti GHB. http://eurekaweb.free.fr/va1-billglass_anti_ghb.htm consulté le 15 avril 2008

Comme nous venons de le voir de nombreuses substances peuvent être utilisées pour modifier la libido et pour transformer la femme en un objet sexuel. D'autres substances naturelles aphrodisiaques sont consommées afin de modifier la sexualité féminine.

4.2 Les aphrodisiaques

Depuis des siècles, l'homme et la femme ont cherché des moyens pour améliorer ou modifier leur performances sexuelles, que ce soit pour prévenir ou traiter des défaillances sexuelles ou que ce soit pour augmenter le désir sexuel. Ainsi de nombreuses plantes ont été utilisées pour leurs propriétés réelles, mythiques ou mystiques.

4.2.1 Origine



Etymologiquement le mot aphrodisiaque vient du nom Aphrodite, déesse de l'amour dans la mythologie grecque (son équivalent romain étant Vénus). (Albou 2006). Un des plus vieux aphrodisiaques connu est l'ail, utilisé depuis l'Antiquité pour confectionner des philtres d'amour.

Figure 9. Aphrodite, dite « Vénus de Milo ».

Le Louvre. Guide Gallimard

4.2.2 Définition

Aphrodisiaque : « substances destinées à stimuler le désir et à améliorer les performances sexuelles, de manière, réelle ou supposée » définition d'après le Larousse médical. Ce terme est apparu au 18^{ème} siècle et est issu du mot grec aphrodisiakos.

Petite recette d'alcool tonique : « Mettez à macérer dans un litre d'alcool à 90° pendant un mois : 90g de cannelle, 60g de cardamome, 60g de galanga, 15g de girofle, 12g de poivre long, 8g de muscade, 0,2 g d'ambre gris, 0,2g de musc... Brassez chaque jour, filtrez. Prenez une cuillère à soupe par jour ».

Toutes les plantes aphrodisiaques vont avoir des effets très généraux. Elles vont avoir des effets stimulants et toniques et vont être, pour la plupart, d'excellents stimulants du système digestif. Quelques-unes seulement seront toniques de la voie sexuelle mais de façon minoritaire. Ces toniques sexuels vont fortifier l'organisme afin de prolonger les plaisirs (ail, ginseng, gentiane, persil, myrte). Les excitants sexuels, quant à eux, vont provoquer l'apparition du désir (l'angélique, le sédum).

Certaines de ces plantes vont être qualifiées d'adaptogènes, c'est-à-dire qu'elles vont renforcer les défenses de l'organisme et vont permettre à celui-ci de s'adapter aux différents stress de la vie. Nous pouvons citer par exemple le ginseng, le gingembre et l'ortie. Le ginseng est une racine utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise depuis des siècles. Ces qualités toniques et adaptogènes viennent des saponines contenues dans sa racine. Ces ginsénosides vont avoir une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et entraîner une augmentation de la sécrétion de CRF et de corticostéroïdes (Nocerino, Amato et al. 2000).

Ces plantes auront donc un effet sur notre santé, en la rétablissant ou la renforçant, permettant ainsi à notre organisme d'être plus performant et plus réceptif.

4.2.3 La théorie des quatre humeurs : *contraria a contrariis curantur*

L'ancêtre de cette théorie, datant du VI^e siècle av JC, reposait sur l'idée que quatre éléments composaient l'ensemble des substances et qu'à chacune d'elles correspondaient une caractéristique : eau/humide, terre/sec, feu/chaud et air/froid. Un siècle plus tard, Hippocrate posa le principe que les liquides du corps étaient composés de quatre humeurs, c'est-à-dire de différentes proportions de sang (chaud et humide), de phlegme (froid et humide), de bile jaune (chaud et sec) et de bile noire (froid et sec).

Le corps est en bonne santé lorsque ces humeurs sont en équilibre. L'utilisation de certains aphrodisiaques se base sur cette théorie. Des plantes dont la saveur sera piquante et chaude tel le gingembre, dites plantes « chaudes » seront donc considérées comme des excitants et donc comme des aphrodisiaques. Parmi ces plantes, nous pouvons citer les différents aromates (le romarin, la sauge, le basilic, le carvi, la menthe), les épices (la cardamome, le coriandre, le clou de girofle, la cannelle, le curcuma, le poivre, le safran) ainsi que les condiments (la moutarde). L'anis vert, la coriandre, le carvi et le céleri font partie des quatre semences chaudes auxquelles on peut parfois ajouter le cumin.

Cette théorie est aussi appelée théorie des contraires.

4.2.4 La théorie des signatures : *similia similibus curantur*

Au XVI^e siècle, Paracelse va énoncer une nouvelle théorie (dont l'idée vient d'alchimistes du Moyen Age et des pays arabes), celle des signatures ou théorie des semblables, basée sur le fait qu'il existe une ressemblance entre l'aspect d'un végétal et l'anatomie du corps humain (ou les symptômes d'une maladie). Cette théorie aide le médecin dans la détection des plantes utilisées pour soigner le patient. Ainsi pour favoriser la sécrétion lactée, on utilisera des plantes à latex blanc. Les plantes mucilagineuses, elles, seront assimilées à des aphrodisiaques parce que la croyance voulait qu'elles épaississent le sperme. Nous pouvons également citer l'asperge, la carotte, la courge, la banane, le fruit de l'arbre à saucisse et l'aubergine dont la forme rappelle celle du phallus. Enfin, les noisettes et les figues ne seraient pas sans rappeler les testicules de l'homme, et le coco-fesse le pelvis féminin.

4.2.5 Mécanisme d'action

Une forte teneur en vitamine C (l'asperge, l'aspérule odorante, le basilic, la baie de l'églantier, la roquette, le cerfeuil) ou en vitamines diverses ainsi que différents éléments minéraux (la capucine, le fenugrec riche également en protéine, l'oignon, le persil) pourrait expliquer l'effet aphrodisiaque de certaines plantes. Nous retrouvons alors la notion de stimulant et de tonique général.

Pour d'autres plantes, des substances hormonales rentrent en considération. Ainsi, la racine d'angélique contenant des oestrogènes va avoir un effet sur la libido féminine. En général, des oestrogènes sont retrouvés dans les graines d'ombellifères (l'angélique, l'anis, le coriandre, le céleri, la carotte, le cumin, le fenouil). Le tubercule de la patate douce contient des substances aux effets comparables à ceux des hormones féminines et qui provoqueraient des pulsions sexuelles intenses.



Figure 10. Angélique sauvage. Romagnesi Henri, Weil Jean. Fleurs sauvages de France et des régions limitrophes. Tome 2. Bordas 1977.



Figure 11. Bourrache. Marx Patrick. Les plantes en Lorraine. Médecine, traditions, remèdes. Editions place Stanilas, 2007.

La bourrache, quant à elle, a une action stimulatrice des glandes surrénales qui produiraient alors plus de DHEA. La réglisse a des hormones végétales dans sa racine et l'arbre à saucisse contient dans la pulpe de son fruit des stérols qui seraient proches des hormones du développement mammaire. Enfin l'igname est riche en saponine, molécule proche de celle des hormones humaines.

La racine de *Lepidium meyenii*, connu sous le nom de maca, est utilisée pour son effet aphrodisiaque et ses effets supposés sur la fertilité. Cette plante péruvienne agirait en partie en modulant l'interaction entre le glucosinolate (antagoniste spécifique des récepteurs androgéniques) et les récepteurs androgéniques. Des propriétés anti-stress et antidépressives sont également responsables d'une augmentation de la libido (Bogani, Simonini et al. 2006).

L'effet aphrodisiaque peut également venir de la présence d'un principe actif : excitant comme la caféine dans le guarana, la cola et le café, stimulant du système nerveux central comme la cocaïne dans la coca du cocaïer ou l'ibogaïne dans les racines de l'iboga trouvé au Gabon, ou agissant sur le psychisme comme la mescaline dans le peyolt (mais à faible dose seulement sinon elle diminue la libido).



Figure 12. Caf  ier. Jean-Marie Pelt. Les vertus des plantes. Editions du Chêne, 2004.

Les plantes à fort potentiel euphorisant (l'absinthe, le chanvre, le vin provenant du raisin de la vigne) et psychodysleptique (le datura) deviendront alors « libidineuses » en éliminant les tabous inhibiteurs du plaisir intense. Au 19^{ème} siècle, les habitantes des Andes consommaient des boissons contenant du datura stramonium pour ses propriétés aphrodisiaques. Salvia Haematodes et Passiflora incarnata quant à elles sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques.



Figure 13. Cannabis sativa. Photo prise au jardin botanique d'Amsterdam en 2004.

La noix de muscade du muscadier contient de la myristicine ayant des propriétés enivrantes et euphorisantes et stimulant le désir. La menthe contient, selon l'espèce, du menthol considéré comme excitant sexuel, du linalol ou de la carvone ayant une action sur la séduction et le désir sexuel. Quant aux labiacées (le basilic, la sauge, la menthe, la sarriette, le thym) ils sont riches en huiles essentielles capiteuses. Enfin le yohimbehe contient de la yohimbine, un alcaloïde présent dans son écorce. Cette molécule alpha-bloquante provoque une vasodilatation par suppression du tonus sympathique et donc est utilisée en cas de frigidité (et d'impuissance). (Tharakan and Manyam 2005). Pour des raisons de toxicité, cette plante reste à usage limité.

4.2.6 Autres substances naturelles utilisées de façon empirique.

Des substances animales ont également été utilisées que ce soit des insectes (la cantharide), des mollusques (l'huître), des reptiles (le lézard), des oiseaux (les cerveaux de moineaux et passereaux divers, les nids d'hirondelle en Chine, les testicules de coq), des amphibiens (la grenouille) et des mammifères (musc, testicules de taureau, âne, bouc, rat, verge de loup, castor, civette, bois de cerf, corne de rhinocéros).

La poudre de cantharide va inhiber la phosphodiesterase, l'activité protéine phosphatase, et stimule les récepteurs β . Ceci provoque alors une vasocongestion et une inflammation qui expliquent son effet aphrodisiaque. La prudence reste de mise car elle est également responsable d'une toxicité rénale et d'hémorragie digestive. Certains crapauds, comme le Bufo Toad, possèdent au niveau de leur peau de la bufoténine et de la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine. Ces molécules aux propriétés hallucinogènes sont utilisées dans diverses médications chinoises ou indiennes en tant qu'aphrodisiaques.

De l'ambre jaune, de l'ambre gris, du borax, du phosphore furent également consommés, sans oublier les champignons (l'amanite tue-mouche, la truffe). L'ambre gris est une concrétion intestinale de cachalot utilisée dans les pays arabes. Il contient des alcools tricycliques triterpéniques qui augmentent la concentration en hormones hypophysaires et en testostérone ce qui secondairement stimule la libido. Le champignon hallucinogène teonanacatl fut également utilisé comme stimulant de la libido chez un petit groupe d'aztèques notamment chez les prostituées et leurs clients.

4.2.7 Les anaphrodisiaques

Certaines plantes vont avoir la propriété de diminuer la libido. C'est le cas du gattilier qui fut utilisé comme apaisant sexuel chez les ecclésiastiques. En effet, cette plante a des propriétés sédatives et anesthésiantes (Roemheld-Hamm 2005). Ses graines, en revanche, sont stimulantes. La laitue, par ces principes actifs, l'hyoscyamine et la lactucine (excitants seulement à faible dose) est également calmante.

Le houblon contient du lupulin qui va avoir comme conséquence une baisse de la libido. Un dérèglement des cycles menstruels chez les ouvrières travaillant dans les houblonnières fut retrouvé (car il contient des dérivés oestrogéniques proche de nos hormones). Le nénuphar, par sa propriété somnifère, va être utilisé comme calmant sexuel. Enfin, la morelle noire a des vertus apaisantes et la rue fétide est anaphrodisiaque chez l'homme qu'elle va rendre impuissant.



Figure 14. Feuille de houblon. Photo prise au jardin botanique de Nancy en 2003.

4.2.8 Les plantes du viol ?

Les effets hallucinogènes et anesthésiants de la jusquiame et de la stramoine étaient d'usage classique dans l'antiquité pour abuser sexuellement de la gente féminine.



Figure 15. Datura Stramonium. Romagnesi Henri, Weil Jean. Fleurs sauvages de France et des régions limitrophes. Tome 2. Bordas 1977.

4.2.9 Quelques plantes non citées précédemment

D'autres plantes furent également consommées. Nous pouvons citer des plantes toxiques (l'arum tacheté, la bryone), des plantes utilisées dans des rituels et charmes amoureux (la mandragore), et d'autres dans les cas de frigidity (la berce). Le ginkgo biloba pourrait être utilisé pour traiter les dysfonctions sexuelles chez les femmes traitées par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. En effet, il a une action positive sur les différentes phases du cycle de réponse sexuelle (désir, excitation, orgasme, résolution) (Cohen and Bartlik 1998).



Figure 16. Mandragore. Jean-Marie Pelt. Drogues et plantes magiques. Horizons de France, 1971.

Les plantes peuvent également être utilisées sous forme d'huile. Le Zestra® est une huile contenant des ingrédients botaniques naturels (huile de graines de bourrache, huile d'oenothère biennale, extrait d'angélique, extrait de coleus, antioxydants et vitamine E et C). Son utilisation consiste à une application en massage sur les organes génitaux externes de la femme trois à cinq minutes avant l'acte sexuel. Une étude montre une amélioration relative du désir sexuel chez des femmes utilisant cette huile comparativement à un placebo (Fourcroy 2003).

A chaque pays et à chaque culture correspondent des aphrodisiaques, il est donc difficile d'en faire une liste exhaustive. Par exemple, au Cameroun, certains auteurs répertorièrent soixante neuf plantes différentes dans la préparation d'aphrodisiaque. De même, certaines études ont été consacrées aux plantes et animaux utilisés comme aphrodisiaques chez les Incas et dans la culture aztèque pré-colombienne.

2^{ème} partie : Influence des médicaments sur la libido féminine

1. Médicaments provoquant une diminution de la libido

Dans le DSM-IV, les dysfonctions sexuelles secondaires à un traitement sont classées dans « substances induisant des dysfonctions sexuelles » et plus spécifiquement « modifiant le désir » (Compton and Miller 2001).

1.1 Les antipsychotiques

1.1.1 Prévalence

Les femmes schizophrènes traitées par antipsychotiques rapportent des dysfonctions sexuelles dans 3 à 96% des cas selon les études réalisées (Tardieu, Micallef et al. 2006). Ce pourcentage varie selon le mode de recueil de cet effet indésirable. Les patientes se plaignent spontanément d'une baisse de la libido dans 10% des cas ou moins, alors que ce pourcentage augmente jusqu'à 96% lorsque la question est posée par le médecin ou grâce à un questionnaire (Knegtering, van der Moolen et al. 2003). Malheureusement, les médecins sont réticents à parler de ces dysfonctionnements sexuels avec leurs patientes, ils ne se sentent pas à l'aise pour les questionner sur leur vie sexuelle.

Il y a une trentaine d'années, les médecins avaient peur que les patients ayant des relations sexuelles exacerbent les symptômes de leur schizophrénie et ralentissent leur guérison (Fan, Henderson et al. 2007). D'autre part, les patientes peuvent être embarrassées de parler de leur sexualité et ainsi éprouver des difficultés à rapporter les effets indésirables de leur traitement (Tardieu, Micallef et al. 2006). Quand elles le font, certains médecins considèrent ces plaintes comme mineures au regard de la gravité de la maladie (Cutler 2003). Pourtant la diminution du désir sexuel est une raison de la non-compliance du traitement antipsychotique chez certaines patientes.

Pour certaines patientes, le traitement antipsychotique améliorera les dysfonctionnements sexuels secondaires aux symptômes psychiatriques. En effet, la réduction des symptômes psychotiques et de l'anxiété est susceptible d'augmenter l'activité sexuelle. Mais, pour une majorité d'entre elles, il va induire une altération plus prononcée des problèmes sexuels.

Il est difficile de différencier les effets indésirables dus au traitement de ceux induits par la maladie elle-même (biais protopathique), la schizophrénie induisant par elle-même une diminution du nombre de pensées sexuelles. Les effets indésirables des antipsychotiques se superposent alors à ceux de la maladie. Un fonctionnement sexuel normal tient également une place importante dans la qualité de vie du psychotique.

Certaines modifications du comportement sexuel chez les patientes sont liées à la forte prévalence des célibataires, à un manque de relation sexuelle, à un manque de compétence sociale pour rencontrer des partenaires sexuels potentiels et à un manque d'intérêt pour l'activité sexuelle (Fortier, Mottard et al. 2003). Malgré tout, les patientes schizophrènes restent sexuellement actives, souvent par la masturbation (Knegtering, van der Moolen et al. 2003; Haefliger and Bonsack 2006). Il est donc important de ne pas minimiser les effets indésirables de la thérapeutique sur le fonctionnement sexuel. Or, les effets secondaires

d'ordre sexuel sont souvent mal reconnus et sous-estimés par les psychiatres. Lorsque ceux-ci évaluent la prévalence des troubles sexuels chez les patientes traitées par antipsychotiques, le pourcentage est de 28% alors que lorsque l'on considère la perception propre de la patiente la prévalence s'élève jusqu'à 40% (Cutler 2003; Tardieu, Micallef et al. 2006).

1.1.2 Mécanisme

Différents mécanismes sont susceptibles de modifier la libido lors d'un traitement par neuroleptiques (Compton and Miller 2001):

- le blocage dopaminergique central
- l'hyperprolactinémie et l'hypogonadisme
- les effets indésirables aux médicaments
- les effets secondaires à des dysfonctions orgasmiques ou de l'excitation
- la sédation
- les facteurs psychologiques dus à une prise de poids

Tous les antipsychotiques sont des antagonistes dopaminergiques (dopaminolytiques). Selon la voie dopaminergique qu'ils vont bloquer, leur effet sera différent. Ainsi leur action clinique passe par le blocage des voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales et leurs effets indésirables sont dus aux blocages des voies dopaminergiques nigrostriées (effets extrapyramidaux) et tubéro-infundibulaire (hyperprolactinémie).

La dopamine est un neurotransmetteur important dans la motivation sexuelle. La baisse de la libido peut être la conséquence directe de l'antagonisme dopaminergique. Le deuxième effet du blocage des récepteurs D2 (au niveau de la surface des cellules lactotropes hypophysaires) entraîne un arrêt de l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de prolactine et donc une hyperprolactinémie (Knegtering, van der Moolen et al. 2003; Haefliger and Bonsack 2006). Cette augmentation de la prolactine dans le sérum entraîne, par elle-même et par une diminution du niveau de testostérone dans le sérum, une baisse de la libido (Kinson, Ahl et al. 2006; Tardieu, Micallef et al. 2006).

L'élévation de la prolactine est significativement corrélée avec le degré d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2. L'augmentation est donc dose dépendante (Haefliger and Bonsack 2006). Elle apparaît rapidement (dans les premiers mois) puis diminue lentement. La baisse de libido due au traitement antipsychotique serait corrélée avec le taux de prolactine. L'association entre la posologie de neuroleptiques augmentant la prolactine, l'élévation de la prolactinémie, et la prévalence de dysfonctions sexuelles, suggère une possible relation causale. Cependant toutes les études ne montrent pas de relation entre l'élévation de la prolactinémie et les effets indésirables sexuels. De plus la normalisation de la prolactinémie n'améliore pas forcément la fonction sexuelle chez toutes les patientes. Ceci suggère que la prolactine n'est pas l'unique marqueur de la baisse de désir.

La sérotonine agit également en augmentant la prolactinémie. Un antagonisme de ses récepteurs par certains neuroleptiques (atypiques) baisse alors la sécrétion de prolactine (Knegtering, van der Moolen et al. 2003).

L'hyperprolactinémie induit une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique avec modification des pulses de sécrétion de GnRH et de gonadotrophines. Ceci entraîne un hypogonadisme. Celui-ci se traduit par une baisse du taux en oestrogènes qui peut alors induire une dyspareunie due à une sécheresse vaginale et donc secondairement à une réduction du désir sexuel (Compton and Miller 2001). La sédation, induite par le blocage des récepteurs histaminiques, tend, elle aussi, à diminuer l'intérêt pour l'activité sexuelle et

diminue le fonctionnement sexuel (Haefliger and Bonsack 2006). De même, une patiente avec d'autres dysfonctions sexuelles peut développer secondairement une baisse de la libido. Par exemple, les neuroleptiques peuvent diminuer l'excitation et modifier l'orgasme ce qui entraîne une diminution du désir. Les effets secondaires extrapyramidaux diminuent enfin la mobilité et le fonctionnement sexuel. L'impact psychologique de la prise de poids rentre également en ligne de compte.

Tableau 4 : Comportements sexuels chez le patient schizophrène : impact des antipsychotiques. Adapté de (Knegtering, van der Moolen et al. 2003) et (Tardieu, Micallef et al. 2006).

Mécanismes pharmacologiques	Libido	Lubrification vaginale	Orgasme
Blocage des récepteurs cholinergiques (M)		Inhibition ?	
Blocage des récepteurs dopaminergiques (D)	Inhibition	?	Inhibition
Blocage des récepteurs histaminiques (M)	Inhibition		
Blocage des récepteurs noradrénergiques (2)		Facilitation	
Blocage des récepteurs sérotoninergiques (5HT _{2a})	?		
Augmentation du taux de prolactine	Inhibition	Inhibition	?
Diminution du taux de testostérone	Inhibition		

1.1.3 Les antipsychotiques

Les antipsychotiques responsables le plus fréquemment de baisse de la libido sont les neuroleptiques conventionnels ou typiques (halopéridol, chlorpromazine). L'élaboration de nouveaux antipsychotiques nommés atypiques permet d'améliorer l'efficacité du traitement tout en diminuant les effets indésirables extrapyramidaux mais également sexuels (Kelly and Conley 2006). Cependant, dans cette nouvelle classe de médicament, des exceptions sont retrouvées comme la rispéridone qui est associée avec un taux important de trouble du désir sexuel.

1.1.3.1 Les neuroleptiques classiques

Les phénothiazines aliphatiques (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, propériciazine), les thioxanthènes (flupentixol, zuclopentixol) et les benzamides (sulpiride, amisulpride, tiapride, sultopride) sont plus souvent associés à des dysfonctions sexuelles que les autres antipsychotiques (Cutler 2003; Knegtering, van der Moolen et al. 2003). Les autres types de phénothiazines (fluphénazine (Kelly and Conley 2006), pipotiazine) baissent également la libido, de même que les butyrophénones (halopéridol, pipampérone, penfluridol) (Baldwin 2003). En général, une différence significative sera observée entre les neuroleptiques conventionnels et les atypiques concernant le désir sexuel (diminué chez les patients traités par antipsychotiques typiques) alors que du point de vue du fonctionnement sexuel général aucune différence ne sera rapportée entre ces deux traitements (Ucok, Incesu et al. 2007).

1.1.3.2 Les neuroleptiques atypiques

1.1.3.2.1 Généralités

Les antipsychotiques atypiques tels que la clozapine et l'olanzapine ne sont pas impliqués dans une augmentation significative de la prolactinémie. Ils bloquent moins les récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire que les neuroleptiques classiques et la rispéridone. L'augmentation de la prolactine sera donc peu élevée et normalisée rapidement. La rispéridone est une exception puisqu'elle augmente significativement la prolactinémie (Knegtering, van der Moolen et al. 2003; Haefliger and Bonsack 2006).

Les antipsychotiques atypiques présentent un profil pharmacologique différent des molécules classiques. Ils ont une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques D2 et plus importante pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} (Tardieu, Micallef et al. 2006). De plus ils possèdent moins d'effets périphériques cholinergiques et α -adrénergiques impliqués dans certaines dysfonctions sexuelles (modification de l'excitation) (Cutler 2003).

Tous ces traitements font prendre du poids mais plus particulièrement l'olanzapine et la clozapine qui font prendre régulièrement plusieurs kilogrammes (Lambert and Wood 2005). Moins d'effets extrapyramidaux avec olanzapine et clozapine par rapport aux antipsychotiques conventionnels et à la rispéridone sont, en revanche, rapportés. La faible incidence d'effet indésirable sexuel peu certainement être attribué aux effets extrapyramidaux moindres et à l'absence d'hyperprolactinémie. Les dysfonctions sexuelles sont dose-dépendantes pour l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone (Cutler 2003).

1.1.3.2.2 Les médicaments impliqués

A la lecture des différentes études sur le sujet, nous retrouvons des résultats controversés. En effet certaines études montrent qu'une molécule sera plus inductrice d'une diminution de la libido qu'un autre médicament alors que d'autres constatent que la baisse du désir sera la même dans les deux traitements.

La clozapine

Certaines études montrent qu'il n'y a pas de différence significative concernant la fréquence des dysfonctionnements sexuels entre la clozapine et l'halopéridol (Hummer, Kemmler et al. 1999; Cutler 2003). Les bénéfices apportés par la clozapine (moins de syndromes extrapyramidaux, prolactine basse) seraient contrebalancés par ses effets indésirables (fortes activités antiadrénergique et anticholinergique). Mais, selon d'autres auteurs la clozapine n'induirait que peu de problèmes sexuels et l'halopéridol provoquerait plus de dysfonctions.

Nous retrouvons les mêmes résultats lorsque l'intérêt sexuel est évalué lors d'un traitement par clozapine comparativement au traitement par rispéridone ou halopéridol/fluphénazine (Tardieu, Micallef et al. 2006). Selon certains auteurs, les effets de neuroleptiques conventionnels seraient plus délétères sur le désir sexuel que lors du traitement par clozapine. En revanche, selon d'autres études (Fan, Henderson et al. 2007), la baisse de libido serait identique quelle que soit la molécule utilisée.

La rispéridone

La rispéridone provoque une élévation dose-dépendante de la concentration de la prolactine comparable à celle induite par les neuroleptiques conventionnels. L'association entre les

dysfonctions sexuelles et l'augmentation de la prolactinémie chez les patients traités par rispéridone n'a pas été établie formellement (Cutler 2003). Une étude montre la même incidence d'effets indésirables sexuels chez les patients traités par rispéridone et halopéridol. Mais la majorité des études s'accorde à dire qu'il y a un plus fort taux de dysfonctionnements sexuels chez patients traités par rispéridone comparativement à ceux traités par d'autres neuroleptiques (Ucok, Incesu et al. 2007) que ce soit des antipsychotiques atypiques (comme l'olanzapine (Cutler 2003; Tardieu, Micallef et al. 2006)) ou des conventionnels (comme l'halopéridol (Cutler 2003), l'amisulpride (Tardieu, Micallef et al. 2006), ou en général (Knegtering, van der Moolen et al. 2003).

L'olanzapine

L'olanzapine provoque peu d'effets indésirables sur la sexualité si ce n'est qu'elle diminue fréquemment le désir sexuel. Une hyperprolactinémie modérée et transitoire de quelques semaines est observée. On note moins de dysfonction sexuelle qu'avec la rispéridone et qu'avec des antipsychotiques conventionnels. Néanmoins des études controversées montrent le même degré de dysfonctionnement entre olanzapine et rispéridone (Byerly, Nakonezny et al. 2006). L'explication de ses études contradictoires peut venir du fait que la dose administrée était différente. Une administration d'une faible posologie entraînant moins de dysfonction. Un autre travail (Lambert and Wood 2005) ne montre pas lui non plus de différences significatives sur la fonction sexuelle entre l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine.

1.1.4 Rôle du psychiatre

Avant l'initiation du traitement médicamenteux, le médecin doit interroger sa patiente sur sa sexualité et ses dysfonctionnements éventuels afin d'évaluer au mieux possible l'effet du traitement sur la fonction sexuelle. De même, il est nécessaire d'obtenir des informations sur d'autres facteurs pouvant modifier la libido comme une pathologie médicale, la prise d'alcool, de drogues, ou d'autres médicaments... La présence de médicament traitant les symptômes extrapyramidaux comme les anticholinergiques peut également modifier l'intérêt sexuel. Une fois le traitement mis en place, les psychiatres doivent s'enquérir des effets sexuels indésirables surtout si la patiente ne les rapporte pas spontanément.

1.1.5 Solutions

Dans le cas d'une modification de la libido, différentes stratégies peuvent être mises en œuvre pour essayer de rétablir le désir sexuel :

- attendre qu'une tolérance se développe et diminuer la posologie
- changer de molécule antipsychotique d'un neuroleptique conventionnel à un atypique
- éliminer tous les facteurs de risque en minimisant l'utilisation de médicament connu pour baisser la libido, traiter les pathologies médicales associées...
- utiliser des techniques pour essayer d'augmenter l'intérêt sexuel
- faire une psychothérapie individuelle ou de couple
- tenter des traitements adjuvants comme l'amantadine, la cabergoline et la bromocriptine (agonistes dopaminergiques diminuant la concentration en prolactine), la cyproheptadine (antagoniste des récepteurs 5-HT₂), la sélégiline (inhibe l'oxydation de la dopamine en phényléthylamine en inhibant la MAO B), la bupirone, la dextroamphétamine, le gingko biloba, les sétrons, la miansérine, la néostigmine...

La stratégie choisie dépendra de la sévérité de la dysfonction, des risques de non compliance au traitement, de la présence d'autres molécules diminuant le désir sexuel, et de la présence ou non d'un partenaire sexuel.

Tableau 5 : Comparaison de l'impact des neuroleptiques sur la diminution de la libido (en pourcentage) selon les études réalisées.

	(Knegtering, van der Moolen et al. 2003)	(Peuskens 1998)	(Baldwin 2003) (Tardieu, Micallef et al. 2006) (Cutler 2003)	(Kelly and Conley 2006)	(Hummer, Kemmler et al. 1999)	(Mullen, Brar et al. 2001)	(Dossenbach, Dyachkova et al. 2006)	(Lambert and Wood 2005)
Nombre total de patients traités	162 (H et F)	906 (H et F)	636 (H et F)	27 (H et F)	37 (F)	36 (F)	3828 (H et F)	7436 (H et F)
	Baisse du désir	Baisse du désir	Dysfonction sexuelle	Dysfonction sexuelle	Baisse du désir	Baisse du désir	Baisse du désir	Baisse du désir
Neuroleptiques conventionnels	40							44,9
Amisulpride								44,7
Halopéridol		10,8	38,1		33,3	0	68,1	
Fluphénazine				78				
Neuroleptiques atypiques								
Rispéridone	50	9,7	43,2	42		14,3	60	41,5
Clozapine					28	0		42
Olanzapine	18		35,3				46,4	35,3

1.2 Les antidépresseurs

1.2.1 Prévalence

Tout comme pour les antipsychotiques, la prévalence des dysfonctions sexuelles due au traitement par antidépresseur, varie selon le mode de recueil de cet effet indésirable. Les cas de troubles sexuels sont rarement rapportés spontanément alors que lors d'un interrogatoire par le médecin leur évocation va fortement augmenter. L'utilisation d'une échelle d'appréciation valide et fiable est nécessaire pour l'évaluation de la baisse de libido. Des questionnaires connus existent comme l'ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) dont le premier item est une question sur la libido. Une réponse à la question « quelle est l'intensité de votre désir ? » donnant un score de 5 ou 6 équivaut à un trouble du désir sexuel (Brill 2004).

Un autre questionnaire est utilisé : le « Sexual Functioning Questionnaire » afin d'évaluer la sexualité. Il est divisé en deux parties dont la première s'intéresse au désir sexuel. Quatre items permettent de l'apprécier. Un score de 4 points correspond à un maximum de trouble de la libido (Kennedy, Eisfeld et al. 2000). Malgré tout, il existe toujours une sous-estimation de la prévalence du trouble sexuel induit par les antidépresseurs.

La prévalence du trouble de la libido est difficile à mesurer à cause des méthodes de recherche et du seuil de recueil qui varie beaucoup (Werneke, Northey et al. 2006) car patient et médecin craignent ou sont gênés d'aborder la question de la sexualité (Brill 2004). La gêne du médecin peut venir du fait qu'il a peur de poser des questions trop intimes à sa patiente, de son embarras personnel, du fait qu'il ne sait pas comment relever l'historique sexuel et de la peur que cela ne prenne trop de temps.

Il existe une méconnaissance des médicaments entraînant une modification de la libido chez certains médecins. D'autre part, la gêne de la patiente peut être secondaire à la peur, d'exposer des informations personnelles ou que quelque chose fonctionne mal chez elle, et d'être jugée ou critiquée sur son style de vie. Enfin la difficulté pour définir les dysfonctions sexuelles dépend de l'idée que chaque individu se fait de la normalité de la sexualité (Montgomery, Baldwin et al. 2002).

Parallèlement à la progression du nombre d'études montrant des troubles sexuels induits par le traitement antidépresseur, il y a une prise de conscience de l'importance de la santé sexuelle dans les désordres psychiatriques et son impact sur la qualité de vie (Hartmann 2007). La baisse de la libido est un des facteurs les plus importants de non compliance médicamenteuse (Hirschfeld 1998; Brill 2004).

Une étude montre que le taux de dysfonctionnement sexuel est plus important chez les patients traités par antidépresseurs que chez les patients déprimés non traités, et que ces deux groupes de patients ont une plus grande prévalence de troubles sexuels que le groupe témoin. De plus, il n'y a pas de différence concernant le taux de dysfonctionnement sexuel entre les patients traités par médicaments de ceux traités par psychothérapie (Montgomery, Baldwin et al. 2002). De même, il est difficile de différencier les effets indésirables imputables au médicament de ceux consécutifs à la maladie.

1.2.2 Mécanisme

La probabilité de développer ou de maintenir un trouble de la libido est déterminée par la propriété des antidépresseurs et de leurs métabolites à modifier la balance entre la neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. L'action sur la sexualité dépend du type et du nombre de récepteurs impliqués et de la dose administrée.

La clomipramine qui est au bout du spectre sérotoninergique des antidépresseurs imipraminiques est plus susceptible de provoquer des troubles du désir (Werneke, Northey et al. 2006). La diminution de la libido par les tricycliques résulte de l'augmentation de la sérotonine et de l'hyperprolactinémie secondaire à la stimulation de la sécrétion de la prolactine par la sérotonine au niveau de l'hypothalamus.

Les IMAO diminuent le catabolisme des monoamines. Les IMAO-A ont une répercussion sur le taux de sérotonine, noradrénaline, et de dopamine alors que les IMAO-B ne modifieront que le taux de dopamine. Or, la dopamine augmente la libido alors que la sérotonine la diminue. Le moclobémide (IMAO-B) aura donc moins d'effet inhibiteur de la libido (Werneke, Northey et al. 2006).

Les ISRS ont un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine mais avec une sélectivité pour la sérotonine différente entre les molécules.

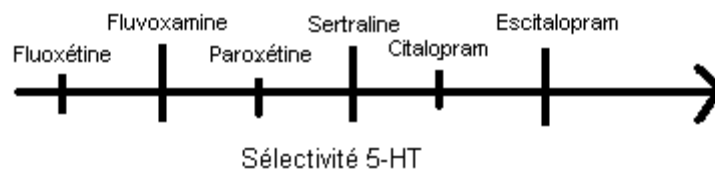


Figure 17. Sélectivité des ISRS pour la sérotonine.

De plus certains ISRS ont un impact sur d'autres monoamines. La paroxétine a un fort potentiel inhibiteur de la recapture de la sérotonine et peu ou pas d'effet sur l'inhibition de la recapture de la dopamine, elle va donc être responsable d'hyperprolactinémie (Rosen, Lane et al. 1999). La sertraline a une action inhibitrice de la recapture de la dopamine à forte posologie en plus de son action inhibitrice sur la recapture de la sérotonine (Werneke, Northey et al. 2006). Le citalopram induit lui aussi une élévation du taux de prolactine (Rosen, Lane et al. 1999). L'augmentation de la sérotonine et de la prolactine peut être responsable de la baisse de la libido.

Les ISRS peuvent également être responsable d'une exacerbation de la libido. Concernant la fluvoxamine, elle influence indirectement les neurones noradrénergiques en diminuant le taux de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol qui est le métabolite majeur de la noradrénaline. De plus son effet adrénolytique α_2 peut d'une certaine manière augmenter la libido (Hori, Yoshimura et al. 2001).

Le mécanisme par lequel la fluoxétine augmente occasionnellement la fonction sexuelle reste inconnu. Il peut refléter une interaction complexe entre les neurotransmetteurs sérotoninergiques et ceux d'autres systèmes, et entre une multitude de récepteurs 5-HT et de sites d'action. La neurotransmission sérotoninergique peut inhiber ou faciliter la fonction sexuelle selon le sous-type de récepteurs 5-HT impliqué.

La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} dans les centres mésocorticaux par les ISRS est susceptible de diminuer la libido en diminuant l'activité dopaminergique. L'agonisme sérotoninergique apparaît avec une administration d'ISRS à forte posologie et l'hypersexualité a été reportée secondairement à l'augmentation aiguë de l'activité neuronale sérotoninergique centrale. La réponse sexuelle spontanée serait attribuée à l'activation des circuits neuronaux du CRF. L'effet sur la recapture de la sérotonine entraîne une augmentation de la concentration de sérotonine dans le cerveau et une sécrétion de CRF hypothalamique.

La venlafaxine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine à faible posologie et également de la noradrénaline à plus forte posologie. A très forte posologie la recapture de la dopamine est aussi bloquée (Werneke, Northey et al. 2006). La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale (Werneke, Northey et al. 2006). Elle bloque l'activité des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Cela permet de ne pas diminuer la libido et devrait en théorie l'augmenter (Hirschfeld 1998).

Le moclobémide a une action stimulante sur la sexualité pouvant être attribuée à sa fonction excitatrice sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques médiée par son action inhibitrice de la MAO-A. De plus il n'a pas d'effet anticholinergique et sédatif. La sérotonine devrait inhiber la libido, mais cet effet est contrebalancé par l'augmentation de la neurotransmission noradrénergique. Le bupropion est un faible inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Son absence d'activité sérotoninergique et son action noradrénergique et dopaminergique suggère une faible incidence sur la libido (Werneke, Northey et al. 2006).

1.2.3 Médicaments responsables

Tous les traitements par antidépresseurs sont responsables de trouble de la libido (Montgomery, Baldwin et al. 2002), notamment les antidépresseurs imipraminiques, les IMAO (inhibiteurs de monoamines oxydases) et les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) (Phillips and Slaughter 2000). Quelques molécules seraient associées à une faible incidence de dysfonction sexuelle : le bupropion, la mirtazapine, le moclobémide, l'amitriptyline (Smucny and Park 2004).

Des études montrent que la fréquence de dysfonction sexuelle est plus importante chez l'homme que chez la femme (Clayton, Keller et al. 2006; Clayton and Montejo 2006) mais que chez cette dernière la sévérité est plus importante (Hartmann 2007) (Rothschild 2000).

- les antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques sont associés au plus grand nombre de dysfonctionnements sexuels (Werneke, Northey et al. 2006). Ils affectent particulièrement le désir sexuel comme par exemple l'imipramine (Phillips and Slaughter 2000). La clomipramine a la plus forte prévalence de problème. Elle est surtout responsable d'une anorgasmie. L'amitriptyline et la doxépine, qui sont plus noradrénergiques, ont moins d'incidence sur la libido. Les doléances concernant les effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques (sédation, étourdissement, effets anticholinergiques) font que les médecins prescrivent de plus en plus d'ISRS... mais cette classe d'antidépresseurs est corrélée avec une fréquence importante d'effets indésirables de type sexuel.

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : les ISRS

En général les études ne montrent pas de différence significative entre les différents ISRS. La majorité des études montrent que ceux-ci affectent en premier lieu la fonction orgasmique (Labbate, Grimes et al. 1998; Hartmann 2007), alors qu'une étude (Clayton, Keller et al. 2006) dénonce que c'est la phase d'excitation et de désir qui sont les plus touchées par des dysfonctionnements. Ils sont tous responsables d'une baisse de la libido (Phillips and Slaughter 2000) et particulièrement la paroxétine (Clayton, Keller et al. 2006) et le citalopram (Werneke, Northey et al. 2006). Les ISRS peuvent également provoquer d'autres troubles sexuels qui peuvent secondairement entraîner une baisse de la libido et une non compliance médicamenteuse.

La fluvoxamine induit moins de dysfonction sexuelle que la sertraline (Smucny and Park 2004). La sertraline et la paroxétine entraînent plus de trouble du désir sexuel que la venlafaxine et le moclobémide (Kennedy, Eisfeld et al. 2000). Des études montrent que l'escitalopram est responsable d'une moindre baisse du désir comparativement aux autres ISRS et que changer de traitement en passant d'un ISRS ou de la venlafaxine à l'escitalopram améliore la fonction sexuelle (Rosenzweig-Lipson, Beyer et al. 2007).

L'incidence des effets indésirables sexuels est corrélée à la dose administrée. En revanche, aucune corrélation entre le taux plasmatique de sertraline et ses effets indésirables n'a été retrouvée (Mauri, Laini et al. 2002). Si l'effet indésirable le plus commun des ISRS est la diminution de la libido, quelques cas d'hypersexualité et d'exacerbation du désir sexuel ont été rapportés notamment avec la paroxétine (Greil, Horvath et al. 2001). De même, une augmentation de libido fut retrouvée chez une femme traitée par fluvoxamine (Hori, Yoshimura et al. 2001) et une autre traitée par fluoxétine. Une augmentation de la libido a également été retrouvée chez quelques patientes traitées par citalopram et sertraline.

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

La venlafaxine a une faible incidence d'effets indésirables d'ordre sexuel rapportés spontanément mais elle reste toutefois responsable d'une baisse du désir (Thase, Clayton et al. 2006).

- antagoniste alpha 2 présynaptique sérotoninergique et noradrénergique

Chez les patientes déprimées, la mirtazapine (Norset®) a un effet bénéfique sur la fonction sexuelle en améliorant la libido de 41% (Boyarsky, Haque et al. 1999).

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le moclobémide (Moclamine®) est un inhibiteur sélectif de la MAO-A. Il est beaucoup moins associé à une baisse de la libido que les antidépresseurs imipraminiques (Osvath, Fekete et al. 2003) et les ISRS (Philipp, Tiller et al. 2000) et semble même augmenter le désir des patients déprimés (Montgomery, Baldwin et al. 2002). L'étude menée par S. Kennedy ne montre pas de différence de désir chez les patients traités par moclobémide et ceux recevant un placebo (Kennedy, Ralevski et al. 1996).

- le bupropion

Le bupropion entraîne peu de dysfonctionnement sexuel. Des femmes déprimées traitées par bupropion voient leur dépression et leur désir sexuel s'améliorer. Cette étude ne montre pas de corrélation entre l'amélioration de la fonction sexuelle et l'effet positif du bupropion sur les

symptômes de la dépression. L'effet positif sur la libido est donc consécutif à un autre mécanisme (Dobkin, Leiblum et al. 2006). Comparativement à la venlafaxine, le bupropion est aussi efficace et à significativement moins d'effets indésirables sur le désir sexuel (Thase, Clayton et al. 2006). A faible posologie, une étude ne montre pas de différence entre le bupropion et un placebo pour traiter des dysfonctions sexuelles induites par le traitement par ISRS (Masand, Ashton et al. 2001). Une étude comparant l'impact de la sertraline et du bupropion sur la fonction sexuelle, montre que la sertraline est plus responsable d'une baisse de la libido (Segraves, Kavoussi et al. 2000). Le problème du bupropion vient de ses effets indésirables comme l'augmentation de l'irritabilité, et de l'anxiété (Montgomery, Baldwin et al. 2002). Ces effets ainsi que l'exacerbation de leur dépression font que certains patients arrêtent leur traitement par bupropion bien que leur fonction sexuelle soit améliorée (Rothschild 2000).

Plusieurs études montrent que les troubles sexuels associés à la prise d'ISRS peuvent être améliorés par différents moyens (Phillips and Slaughter 2000; Baldwin 2001; Werneke, Northey et al. 2006; Balon 2007) :

- l'attente d'une tolérance. Cette approche demande du temps et n'est donc pas toujours acceptée par la patiente.
- la diminution de la dose prescrite tout en maintenant l'efficacité thérapeutique. En effet, les dysfonctionnements sexuels semblent être dose dépendant et donc une baisse de la posologie peut aider. Cependant il faut évaluer régulièrement les symptômes pour éviter toute récurrence de la dépression.
- le changement de molécule thérapeutique par un médicament connu pour avoir moins d'impact sur la libido (bupropion, mirtazapine). L'arrêt d'un ISRS et la reprise par un IMAO devra s'effectuer précautionneusement en respectant un intervalle d'au moins 7 jours entre les deux et même de 5 semaines dans le cas de la fluoxétine, pour éviter tout syndrome sérotoninergique. Une étude montre qu'après changement de traitement de la fluoxétine au moclobémide, les troubles sexuels se sont totalement résorbés tout en maintenant un effet antidépresseur comparable.
- l'addition d'un traitement adjuvant : le granisetron et le sumatriptan qui ont des propriétés 5-HT₂ et 5-HT₃ bloquantes, l'amantadine, le pramipexole et l'apomorphine qui vont agir sur le système dopaminergique, la bromocriptine, Gingko biloba (Ashton, Ahrens et al. 2000), la bupirone (Rothschild 2000). Une étude ne montre pas de différence significative entre l'amantadine, la bupirone et un placebo dans l'amélioration des troubles sexuels induit par un traitement par ISRS (Rothschild 2000). En revanche, une autre étude montre une atténuation des effets indésirables sexuels induit par ISRS quand la bupirone est ajoutée au traitement (ceci par rapport à un placebo) (Landen, Eriksson et al. 1999). Dans certaines études, les molécules administrées en plus du traitement antidépresseur n'améliorent pas significativement la libido comparativement à un placebo (Taylor, Rudkin et al. 2005).
- la mise en place d'une fenêtre thérapeutique de quelques jours (en général 2 ou 3 jours). Elle est possible avec les ISRS à courte demi-vie (sertraline, paroxétine (Rothschild 2000), fluvoxamine) mais pas avec la fluoxétine (demi-vie de 4 à 15 jours), car les effets indésirables ne sont pas résolus avant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Après oubli de citalopram pendant 3 jours, une patiente a vu sa libido augmenter significativement (Greil, Horvath et al. 2001). Mais cette méthode présente un risque de

réurrence de la dépression ou de symptômes psychologiques qui de plus compromettent la fonction sexuelle. Par ailleurs la patiente n'est pas dans la capacité de prévoir le moment de la rencontre sexuelle pour savoir quand elle peut arrêter temporairement sa médication (Brill 2004). Enfin cette méthode peu induire un syndrome de sevrage, une anxiété exacerbée et une non adhésion au traitement

- la prise du médicament plutôt après l'acte sexuel. L'évidence de l'efficacité de cette stratégie est limitée. Mais cela pourrait fonctionner avec des antidépresseurs à courte demi-vie.

Le médecin se retrouve devant un dilemme lorsqu'un patient répond bien à son traitement mais que cette médication induit une forte baisse de la libido :

- Doit-il remplacer le médicament par un autre et courir le risque de perdre les effets bénéfiques du traitement tel que la rémission des symptômes de la dépression ?
- Ou doit-il faire la tentative de maintenir le même traitement tout en concevant une stratégie pour contrecarrer ou maîtriser les effets indésirables de nature sexuelle (Rothschild 2000).

Le plus important est de rassurer la patiente quant à sa baisse de libido en lui expliquant que les effets sont réversibles à l'arrêt du traitement (Rosen, Lane et al. 1999).

Tableau 6 : Comparaison de l'impact des antidépresseurs sur le désir sexuel selon les études.

	(Clayton and Montejo 2006)]	(Osvath, Fekete et al. 2003)	(Kennedy, Einfeld et al. 2000)	(Ekselius and von Knorring 2001)	(Ekselius and von Knorring 2001)	(Segraves, Kavoussi et al. 2000)	(Shen and Hsu 1995)
Nombre de patients	2247 F	418 H et F	65 F	221 F	221 F	241 H et F	33 F
	Trouble du désir	Dysfonctions sexuelles	Baisse du désir	Baisse du désir	Hausse du désir	Baisse du désir chez la F	Baisse du désir
ATC		75 %					
ISRS		79 %					
Escitalopram							
Citalopram	76,9 %			20 %	10 %		
Sertraline	79,1 %		34 %	20 %	3 %	34 %	80 %
Paroxétine	82,2 %		40 %				75 %
Fluoxétine	79,1 %						81 %
Venlafaxine	75,9 %		19 %				
Moclobémide		29 %	14 %				
Bupropion						21 %	

1.3 Les antiépileptiques

1.3.1 Prévalence

Les troubles sexuels chez la femme épileptique étant sous notifiés, la fréquence de ces dysfonctionnements est difficile à évaluer (Harden 2002). Les questionnaires remplis par la patiente elle-même permettent une meilleure représentation de la population et sont plus valides. En effet, lors des interrogatoires menés par le médecin, les femmes ont tendance à ne pas parler de ce problème (Morrell and Guldner 1996).

1.3.2 Mécanisme

Les antiépileptiques contribuent à la perturbation de la fonction sexuelle en modifiant le taux des hormones hypophysaires et gonadiques impliquées dans le comportement sexuel (altération de leur métabolisme, variation en SHBG), mais aussi en exerçant une action directe sur le système cognitif (Morrell 1991; Morrell, Flynn et al. 2005) (Morrell 2003).

Les antiépileptiques sont responsables d'une modification du métabolisme de la testostérone ainsi que d'une sécrétion de gonadotrophines anormales. La testostérone est l'hormone influant le plus le désir et la fonction sexuelle. Une diminution du taux de testostérone libre entraîne une baisse de la libido.

La majorité des antiépileptiques dont la primidone, le topiramate, l'oxcarbazépine et particulièrement la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, augmentent la synthèse hépatique de la SHBG en jouant le rôle d'inducteur enzymatique hépatique du cytochrome P450 (Penovich 2000; Morrell 2003). L'oxcarbazépine est la moins inductrice du CYP450 (Lofgren, Mikkonen et al. 2007). Le taux de testostérone lié va alors augmenter et la testostérone libre va diminuer. De plus, cette protéine se lie à l'oestradiol et donc va diminuer la bioactivité de cette hormone.

D'autres antiépileptiques, comme le valproate, vont augmenter le taux de testostérone par leur action inhibitrice des enzymes du catabolisme de la testostérone. Une grande fraction de cette hormone est métabolisée par le cytochrome P450 et plus spécifiquement par les isoenzymes des systèmes 2C19 et 2C9. La phénytoïne et le valproate inhibent le CYP2C9, et l'oxcarbazépine et le topiramate inhibent le CYP2C19. Ceci expliquerait l'augmentation de la concentration de testostérone lors de la consommation de valproate et d'oxcarbazépine (Harden 2002).

Le valproate augmente la concentration en testostérone dans le sérum également par un effet direct sur la synthèse ovarienne d'androgène. L'hyperandrogénie et les perturbations du cycle menstruel secondaires à la prise du valproate sont parfois associées à une prise de poids et une hyperinsulinémie. Celle-ci va stimuler la sécrétion de testostérone par les ovaires. De plus, l'augmentation de l'insulinémie diminue le taux en SHBG ce qui élève la concentration en testostérone libre (Lofgren, Mikkonen et al. 2007).

Une autre voie métabolique de la testostérone peut être affectée par les antiépileptiques, c'est sa conversion en oestrogènes via l'aromatase. Les antiépileptiques pourraient favoriser cette voie et diminuer la testostérone circulante tout en augmentant le taux d'oestrogènes. Cette augmentation des oestrogènes serait alors également responsable de l'induction de la synthèse hépatique de SHBG, ce qui amplifierait la diminution du taux de testostérone libre (Harden 2002).

Selon certains auteurs, les effets de certains médicaments (la lamotrigine (Harden 2002) et le valproate (Harden 2005)) sur le système sérotoninergique induiraient des dysfonctionnements sexuels.

1.3.3 Médicaments responsables

Non seulement le phénobarbital et la phénytoïne diminuent la concentration en testostérone, mais en plus ils ont des effets sédatifs et déprimeurs de la fonction cognitive ce qui les rend plus susceptibles de provoquer des troubles sexuels (Morrell, Flynn et al. 2005). Les femmes épileptiques traitées par phénobarbital et carbamazépine risquent significativement plus d'avoir des troubles sexuels que celles recevant du valproate et de la lamotrigine (Morrell 2003).

Les effets sur la fonction sexuelle des nouveaux antiépileptiques sont moins étendues, mais, grâce à leur absence d'effet sur le métabolisme de la testostérone, aucun effet significatif sur cette hormone n'est attendu. De rares effets sur la libido ont été répertoriés pour la gabapentine, la lamotrigine, la tiagabine, le levetiracetam, et l'oxcarbazépine (Harden 2002). Par ses effets stabilisants de l'humeur en plus de son action amélioratrice du contrôle des crises, la lamotrigine améliore le désir sexuel chez la femme épileptique (Gil-Nagel, Lopez-Munoz et al. 2006).

1.3.4 Prise en charge

Si le trouble du désir vient d'un effet secondaire dû au traitement antiépileptique, le médecin pourra se poser la question de substituer par une autre molécule, surtout si le traitement initial est constitué d'un barbiturique ou d'un antiépileptique diminuant la concentration en androgènes ou en oestrogènes (Morrell, Flynn et al. 2005).

Le médecin devra utiliser une méthode rigoureuse pour évaluer les plaintes de dysfonctions sexuelles afin de pouvoir déterminer si le problème résulte de la médication, de la maladie par elle-même ou d'autres facteurs (Morrell 1991). En effet, la baisse de libido est souvent secondaire à une dépression concomitante.

Il faudra alors la prendre en charge. En général, les dysfonctionnements sexuels chez la patiente épileptique sont corrélés à une dépression, des expériences sexuelles négatives, des troubles de l'humeur (Morrell, Flynn et al. 2005), une faible estime de soi et à des opportunités sociales limitées (Luef and Loscher 2007). Ces troubles vont alors influencer négativement la recherche d'un partenaire.

Une thérapie de remplacement androgénique par la testostérone peut être envisagée chez les femmes épileptiques souffrant d'une diminution de leur taux en androgènes et de troubles sexuels (Harden 2005). De même, la DHEA, précurseur de la testostérone, a montré des résultats prometteurs chez certaines femmes (Harden 2002). Des psychothérapies individuelles ou de couple peuvent également être indiquées (Morrell, Flynn et al. 2005).

1.4 Les antihypertenseurs

1.4.1 Prévalence

Les dysfonctionnements sexuels sont des effets indésirables classiques des antihypertenseurs bien connus chez l'homme. A l'inverse, chez la femme, ces effets indésirables ne sont pas établis ou alors, certains rapports les rapportent en tant qu'anecdotes. Les effets indésirables sur la sexualité de certains médicaments sont alors incorrectement extrapolés de l'homme à la femme (Duncan, Lewis et al. 2000). L'impact des dysfonctionnements sexuels sur la qualité de vie est peu connu dans la population générale et encore moins chez les femmes atteintes de pathologies chroniques et sous médication (Lewis, Duncan et al. 1998).

Les études portant sur les antihypertenseurs et impliquant seulement la population féminine sont rares. Les femmes sont peu questionnées sur leur fonction sexuelle et encore moins sur leur libido. Quelques articles rapportent des données spécifiques sur la lubrification et la fonction orgasmique. Bien que le nombre d'études ait augmenté ces vingt dernières années, la moitié des études n'inclut que des hommes et la majorité des auteurs de ses recherches sont des hommes (Lewis, Duncan et al. 1998). Les troubles sexuels ont un impact sur la qualité de vie et la compliance médicamenteuse. Les médecins ne doivent donc pas l'ignorer sous prétexte que l'incidence des dysfonctionnements sexuels chez la femme est moins importante que chez l'homme (Duncan, Lewis et al. 2001).

Certains articles ont conclu que les troubles sexuels induits par les antihypertenseurs ne semblaient pas exister chez la femme. Le manque de données n'implique pas que la femme hypertendue soit exempte de problèmes sexuels. Cela suggère plutôt qu'aucune étude adéquate n'a été menée et qu'aucune question appropriée n'a été posée (trop générales et non spécifiques) (Doumas, Tsiodras et al. 2006). Il y a un manque de méthodologie efficace pour étudier les effets de l'hypertension, de la thérapeutique par antihypertenseur et de la fonction sexuelle chez la femme (Duncan, Lewis et al. 2000). La modicité des recherches effectuées chez la femme est en partie due à la difficulté de définir et d'évaluer des paramètres objectifs de la fonction sexuelle (Duncan, Lewis et al. 2000). De plus, lorsque des études sont réalisées, elles ne sont pas basées sur un échantillon représentatif de la population générale (Lewis, Duncan et al. 1998).

Dans certaines études un questionnaire rempli par la patiente elle-même comporte des items sur le désir sexuel et des interrogatoires par téléphone sont utilisés afin de réaliser un historique de la fonction sexuelle (Duncan, Lewis et al. 2000; Duncan, Lewis et al. 2001). Dans une étude menée par Doumas M et al, la première question posée est : « beaucoup de femmes ont des problèmes sexuels. Voulez-vous en discuter ? » cela permet de rassurer la patiente quant à ses symptômes en lui montrant qu'ils ne sont pas embarrassants et qu'ils sont courants (Doumas and Douma 2006).

1.4.2 Mécanismes

Les antihypertenseurs détériorent la fonction sexuelle en ayant une action directe sur le système vasculaire (Bailie, Elder et al. 2007). Des troubles de la lubrification et de l'excitation sont alors retrouvés. Une autre explication possible serait l'action de ces molécules sur la concentration en testostérone. L'aténolol diminue le taux en testostérone ce qui est associé à une baisse de la libido (Fogari and Zoppi 2004). De même, une augmentation de la qualité de

vie en général est corrélée avec une élévation du désir comme c'est le cas avec les antagonistes de l'angiotensine (Fogari, Preti et al. 2004).

1.4.3 Médicaments responsables

Dans une étude menée uniquement chez des femmes, les dysfonctions sexuelles sont retrouvées chez 42,1% des femmes hypertendues comparativement à 19,4% chez les femmes normotendues (Doumas and Douma 2006). La fonction sexuelle est modifiée par la maladie mais également par son traitement. Certaines études comparent l'effet sur la fonction sexuelle de molécules couramment utilisées dans le traitement de l'hypertension (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, β -bloquant, inhibiteur calcique, diurétique) versus placebo (Grimm, Grandits et al. 1997; Duncan, Lewis et al. 2001). Concernant leur impact sur le désir, il n'y a pas de différence significative entre le désir chez les sujets du groupe témoin et les patientes hypertendues non traitées ou traitées. Le dysfonctionnement sexuel retrouvé le plus fréquemment est un trouble de la lubrification (Duncan, Lewis et al. 2000; Duncan, Lewis et al. 2001). Il est également observé que les femmes hypertendues sont moins excitées par les fantasmes, ont plus de difficulté à rester excitées et atteignent l'orgasme moins souvent (Duncan, Lewis et al. 2001).

1.4.3.1 Antihypertenseurs diminuant la libido

Les antihypertenseurs centraux (la clonidine, la méthildopa) sont associés à un haut risque de troubles sexuels chez les patients dialysés traités par ces molécules. Ils sont corrélés à des troubles de l'excitation (Bailie, Elder et al. 2007) ainsi qu'à une baisse de la libido (Fogari and Zoppi 2004). De même les α -bloquants périphériques et les diurétiques entraînent des troubles de l'excitation (Bailie, Elder et al. 2007) et les diurétiques thiazidiques diminuent le désir sexuel (Fogari, Preti et al. 2004). La spironolactone est responsable de gynécomastie douloureuse et de perturbations menstruelles par ses effets antiandrogènes (Fogari, Preti et al. 2004). A contrario, dans une autre étude, les diurétiques ne semblent pas associés à des dysfonctionnements sexuels (Doumas and Douma 2006).

Les β -bloquants provoquent plus de troubles sexuels (Doumas and Douma 2006). L'aténolol, par exemple, diminue le désir (Fogari and Zoppi 2004). Une autre étude comparant l'impact du traitement par propranolol versus placebo, ne montre pas de différence significative dans les réponses aux questions concernant le désir sexuel ni de relation dose-effet (Perez-Stable, Halliday et al. 2000).

1.4.3.2 Antihypertenseurs n'ayant pas d'impact négatif sur la libido

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les inhibiteurs calciques apparaissent comme des médicaments n'ayant pas d'influence négative majeure sur la fonction sexuelle (Doumas and Douma 2006; Bailie, Elder et al. 2007).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, le losartan et le valsartan, ne semblent pas être corrélés avec des troubles de la fonction sexuelle (Doumas and Douma 2006). Ils améliorent même la fonction sexuelle (Bailie, Elder et al. 2007). Une augmentation du désir sexuel est d'ailleurs retrouvée avec le valsartan (Fogari and Zoppi 2004).

Les vasodilatateurs augmentent le plaisir sexuel en augmentant le flux sanguin génital (Bailie, Elder et al. 2007).

1.4.4 Prise en charge

Afin de diminuer les effets indésirables sur la fonction sexuelle, le médecin peut diminuer la posologie du médicament ou changer la médication par une autre molécule comme les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (valsartan, losartan), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les inhibiteurs calciques (Baillie, Elder et al. 2007).

1.5 Les contraceptifs

1.5.1 Historique

La découverte de la contraception orale en 1956 va enfin permettre aux femmes de découvrir une autre forme de sexualité. La pilule a été formulée afin de donner à la femme l'opportunité de vivre sa vie sexuelle sans risquer d'avoir une grossesse indésirée (Caruso, Agnello et al. 2004). La sexualité ne rimera alors plus avec reproduction mais avec plaisir.

Aux Etats-Unis, en 1960, La Food and Drug Administration (FDA) autorise la commercialisation de la pilule contraceptive mise au point par l'américain Gregory Pincus. En France, c'est le 28 décembre 1967 que la loi Neuwirth permet la légalisation de la contraception et l'autorisation de la fabrication, de l'importation et de la vente de ces contraceptifs.

Mais ce n'est qu'en 1974 que la contraception sera véritablement libéralisée et remboursée par la Sécurité Sociale. Cette nouvelle loi abroge la loi du 31 juillet 1920 qui interdisait toute contraception. A noter que l'avortement, quant à lui, restera interdit jusqu'à l'adoption de la loi Veil en 1975.

1.5.2 Prévalence

Depuis les années 1970, la formulation des pilules contraceptives a beaucoup varié afin d'induire le minimum d'effets indésirables tout en maintenant l'effet contraceptif attendu. Le début d'utilisation d'une méthode sûre de contraception est souvent suivi d'une augmentation de l'activité et de l'intérêt sexuel. Cependant cette hausse de libido n'est pas maintenue chez les femmes sous contraceptifs oraux et celles-ci voient leur désir sexuel diminuer doucement et progressivement (Herzberg, Draper et al. 1971).

Les premières pilules étaient fortement dosées et les raisons les plus courantes de l'arrêt de l'utilisation d'un contraceptif oral étaient la dépression, les maux de tête et la diminution de la libido (19,80%) (Herzberg, Draper et al. 1971).

Un autre article montre également que les deux effets indésirables les plus dominants étaient la baisse de la libido et les céphalées. Cinquante pour cent des femmes interrogées rapportaient une diminution du désir sexuel mais toléraient cet effet à cause de leur peur de tomber enceinte (Varvel 1972). L'utilisation d'un progestatif seul était alors recommandée chez ces patientes (Huntington 1973).

1.5.3 Mécanisme

Dès les premières études réalisées, la baisse de libido chez les femmes sous pilule oestroprogestative a été répertoriée. Plusieurs médecins suggérèrent que cette baisse de libido était associée à la dépression secondaire à la prise de contraceptifs oraux (Herzberg, Draper et al. 1971; Hunton 1976). En effet, les fortes doses d'éthinylestradiol contenues dans ces

contraceptifs oraux sont responsables d'une dépression. D'autres études ne montrent pas de corrélation entre les deux (Barnard-Jones 1973). Avec l'arrivée des pilules microdosées, les femmes ont été moins sujettes à cette dépression. Un article suggérait que les effets indésirables les plus fréquents de la pilule contraceptive étaient d'origine psychologique plus que pharmacologique (O'Dwyer 1971).

Le docteur Triplett proposa comme raison que la source de la libido chez la femme vient du désir de reproduction, théorie non validée par d'autres auteurs (Cox 1973).

En réalité, l'origine de la diminution du désir est multifactorielle. En effet, les contraceptifs oraux modifient l'humeur, entraînent de la fatigue, de l'anxiété, de la nervosité et de la dépression. De plus, ils sont responsables de maux de tête, d'un gain de poids, de nausées et de douleur pelviennes (Brache, Faundes et al. 2002).

Le faible taux en oestrogènes (comme 15µg d'éthinylestradiol) est responsable d'une sécheresse vaginale et d'une atrophie de l'endomètre ce qui entraîne secondairement la diminution de la libido (Grant 1973). Les pilules contenant 30µg d'éthinylestradiol maintiennent une bonne lubrification vaginale (Caruso, Agnello et al. 2004).

Un taux bas en testostérone libre est retrouvé chez les utilisatrices d'oestroprogestatif. Cet hypoandrogénisme peut alors être responsable d'une baisse de la libido (Caruso, Agnello et al. 2005). Les oestroprogestatifs diminuent la concentration en testostérone libre en bloquant la production ovarienne de testostérone totale et en stimulant la production de SHBG par le foie. Cette réduction des taux de testostérone et de testostérone libre est plus importante avec des fortes doses d'éthinylestradiol (35µg comparativement à 25µg). De même, les contraceptifs oraux diminuent le taux de DHEA-S mais cette réduction n'est significative qu'avec les pilules contenant 35µg d'éthinylestradiol (Greco, Graham et al. 2007).

De plus, les femmes n'utilisant pas de contraception hormonale rapportent un plus fort désir sexuel pendant les phases folliculaire et périovulatoire que pendant la phase lutéale. A cause de la pilule, cet aspect cyclique du comportement sexuel peut devenir non cyclique (Caruso, Agnello et al. 2004).

D'autres effets de la pilule sur la fonction sexuelle peuvent être également observés. Des retentissements positifs peuvent être dus à la séparation de la notion de sexualité procréationnelle de celle récréationnelle (Caruso, Agnello et al. 2004).

1.5.4 Médicaments responsables

1.5.4.1 Les progestatifs

La consommation de progestatif entraîne en général une diminution du désir. L'utilisation de lévonorgestrel immédiatement après une relation sexuelle en tant que contraceptif, est responsable d'une baisse de la libido chez 5% des femmes.

Cette diminution est également retrouvée avec l'emploi d'implants contraceptifs sous-cutanés. Une étude comparant différents implants dont l'Implanon® (etonogestrel) montre qu'ils sont responsables d'une baisse de la libido dans 2 à 5,4% des cas (Brache, Faundes et al. 2002). Seul un type d'implant (l'acétate de nomegestrol ou Uniplant®) n'aurait pas d'impact significatif sur le désir, autant de couples rapportant une hausse de la libido qu'une baisse (Barnhart, Furman et al. 1997).

1.5.4.2 Les oestroprogestatifs

La quantité d'éthinylestradiol dans les pilules a été diminuée progressivement de 50 à 20 ou 15µg dans les formulations les plus récentes afin d'éviter les effets indésirables associés aux préparations fortement dosées. Cependant, des femmes prenant une contraception composée de 15µg d'éthinylestradiol et 60µg de gestodène (Melodia®, Minesse®) rapportent une diminution de leur désir sexuel (Caruso, Agnello et al. 2004; Sabatini and Cagiano 2006). Cette baisse de libido est retrouvée avec d'autres oestroprogestatifs comme ceux contenant 20µg d'éthinylestradiol et 100µg de lévonorgestrel (Sabatini and Cagiano 2006).

Les femmes utilisant une pilule contenant 30µg d'éthinylestradiol et 3mg de drospirénone (Jasmine®) ne notent pas de modification dans leur désir sexuel. De plus la dose d'éthinylestradiol permet de maintenir une bonne lubrification vaginale (Caruso, Agnello et al. 2004).

La contraception par anneau vaginal délivrant 15µg d'éthinylestradiol et 120µg d'étonogestrel par jour augmente plus le désir qu'elle ne le diminue. Le niveau d'hormones et la lubrification vaginale qui restent constants, les effets pharmacocinétiques de l'étonogestrel, la voie d'administration qui emprunte une route différente sont autant d'éléments avancés pour expliquer ce fait (Sabatini and Cagiano 2006).

La pilule triphasique contenant 35µg d'éthinylestradiol et 0.18, 0.215, 0.25 mg de norgestimate (Tricilest®, Triafermi®) ne semble pas diminuer l'intérêt sexuel bien qu'une baisse du taux de testostérone soit retrouvée (Greco, Graham et al. 2007).

1.5.5 Prise en charge

L'acceptabilité d'une méthode de contraception dépend de la qualité et de la quantité d'effets indésirables influençant l'humeur et les changements de libido (Caruso, Agnello et al. 2004).

La baisse de libido est une des raisons données par la femme pour arrêter sa pilule oestroprogestative, pour changer de molécule contraceptive ou même de méthode de contraception (Barnard-Jones 1973; Brache, Faundes et al. 2002; Sabatini and Cagiano 2006). Dans cette étude, sur cent femmes, seulement 16 patientes mentionnèrent une amélioration de leur libido alors que 33 se plaignirent d'une détérioration dont 5 d'un manque total de désir. Ainsi, 3 femmes voulurent changer de pilule oestroprogestative et 2 utiliser une autre méthode de contraception (Barnard-Jones 1973).

L'amélioration de l'humeur et l'augmentation de libido chez les femmes utilisant un dispositif intra-utérin (DIU) suggère que cette méthode de contraception est sûre et acceptable (Herzberg, Draper et al. 1971). Une étude montre que chez cent patientes utilisant un DIU 33 ont eu une amélioration de leur désir sexuel alors que 11 seulement répertorièrent une diminution (Barnard-Jones 1973). Elle peut donc remplacer la contraception oestroprogestative.

Certains auteurs (Cox 1973) préconisent d'éviter de prescrire un contraceptif oral fortement dosé chez les femmes prédisposées à la dépression.

1.6 Les anti-androgènes et anti-oestrogènes

1.6.1 Les anti-androgéniques

1.6.1.1 Les progestatifs

Alors que les progestatifs actifs par voie orale ont une activité partielle androgénique, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone et le dienogest ont des propriétés anti-androgéniques. Le progestatif le plus anti-androgénique est l'acétate de cyprotérone suivi par le dienogest, la drospérone (dérivé de la spironolactone), l'acétate de chlormadinone. L'acétate de nomegestrol et la médrogestone ont des propriétés anti-androgéniques aussi faibles que la chlormadinone acétate (Schneider 2003).

Ils agissent en :

- inhibant compétitivement la liaison de la 5 α -dihydrotestostérone à ses récepteurs dans les cellules cibles. Ils ont une action sur tous les organes androgéno-dépendants.
- diminuant la 5- α -réductase de la peau empêchant ainsi la conversion de la testostérone en 5- α -dihydrotestostérone dans les glandes sébacées et les follicules pileux (Raudrant and Rabe 2003).

De plus l'acétate de chlormadinone (le nomegestrol, la médrogestone) et de cyprotérone suppriment la sécrétion en gonadotrophines (anti-gonadotropes) et ainsi diminuent la production d'androgènes ovariens. La cyprotérone acétate, dérivé de la 17- α -hydroxyprogestérone combine quatre propriétés : une action anti-androgénique importante, une action anti-gonadique, une action progestative et un effet anti-oestrogénique.

En général, ces anti-androgènes sont utilisés en association avec des oestrogènes dans des contraceptifs oraux (par exemple dans Diane® : 2mg d'acétate de cyprotérone et 35 μ g d'éthinylestradiol). Ainsi, ils sont pris par des femmes nécessitant une contraception et souffrant de désordres androgéniques préexistants (hirsutisme, acné, séborrhée, alopecie). Bien que les androgènes aient un impact positif sur la libido de la femme, les anti-androgènes ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la sexualité (Schneider 2003). Ils ont peu d'effet sur la libido (6%) (Raudrant and Rabe 2003). Lors de thérapies traitant l'hirsutisme (Androcur®), le désir sexuel de la femme diminue bien qu'il y ait une augmentation de la perception positive de l'image de son corps (Conaglen and Conaglen 2003).

1.6.1.2 La spironolactone

La spironolactone est utilisée comme diurétique mais grâce à ses propriétés anti-androgéniques, des chercheurs étudient son efficacité dans le traitement de l'acné, de l'hirsutisme et de l'alopecie androgénique. Elle inhibe la liaison de la 5-DHT à ses récepteurs androgéniques. Sa structure chimique ressemblant à celle des hormones sexuelles, elle va bloquer les récepteurs androgéniques et augmenter la clairance en hormones sexuelles (Stadler, Bader et al. 2006).

Chez la femme, la spironolactone diminue la libido et modifie la lubrification (Gibaldi and Victor 2002). Selon les études, les femmes traitées par spironolactone voient leur taux de testostérone total et de DHEA-S diminuer ou rester les mêmes. En plus d'une baisse de la libido, les effets indésirables retrouvés sont des troubles endocriniens avec des troubles

menstruels et une tension mammaire. Ces effets sont dose-dépendants et diminuent significativement par l'utilisation de posologies plus faibles (Yemisci, Gorgulu et al. 2005).

1.6.2 Les agonistes de la LH-RH

Ils sont aussi appelés agonistes de la GnRH. En administration continue, le maintien d'une concentration constamment élevée de GnRH entraîne, après une stimulation transitoire, un tarissement des sécrétions en gonadotrophines par désensibilisation des récepteurs GnRH. En absence de FSH et LH, il y a une chute de la sécrétion des estrogènes et des androgènes conduisant à une véritable castration chimique (Taskin, Yalcinoglu et al. 1997). Cet hypogonadisme provoque un état d'hypoestrogénisme réversible comparable à celui observé chez les femmes ménopausées (Mansel, Goyal et al. 2004).

Ces agonistes de la LH-RH sont donc associés aux symptômes retrouvés à la ménopause comme la sécheresse vaginale et une baisse de la libido. Ils suppriment réversiblement la sécrétion d'estradiol, de LH, de FSH, et les cycles menstruels. Ces symptômes vont diminuer une fois que le traitement sera arrêté (Mansel, Goyal et al. 2004). L'inhibition de la production d'androgènes ovariens par les agonistes de la GnRH entraîne également une baisse de la libido. L'administration d'antagonistes de la GnRH conduiraient aux même effets que l'administration continue de GnRH qui tarit la sécrétion de FSH et LH.

La nafaréline (Synarel®) est aussi efficace que le danazol dans le traitement de l'endométriose mais bien qu'elle soit moins responsable d'effets hypoestrogéniques, elle entraîne plus de diminution du désir sexuel (Henzl, Corson et al. 1988; Letassy, Thompson et al. 1990). La goséréline (Zoladex®) est aussi efficace que le danazol mais est responsable également d'une sécheresse vaginale et d'une baisse de la libido (Mansel, Goyal et al. 2004). Le traitement par hormone de remplacement (Perry and Brogden 1996) ou par tibolone (Taskin, Yalcinoglu et al. 1997) permet de contrecarrer les effets indésirables de l'hypoestrogénie et notamment de la diminution du désir. Sur 23 femmes traitées par goséréline et prenant un traitement hormonal substitutif 4 seulement se plaindront d'une baisse de la libido, contre 11 femmes sur 23 dans le groupe traité seulement par cet agoniste de la GnRH (Howell, Edmonds et al. 1995).

1.6.3 Les anti-gonadotropes

Les anti-gonadotropes regroupent les agonistes de la LH-RH, la cyprotérone et le danazol. Ils inhibent la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) ; ceci entraîne un freinage de l'activité ovarienne avec une mise au repos des gonades. Il va en résulter une suppression de l'ovulation, une atrophie de l'endomètre et une hypoestrogénie profonde associées à certains symptômes ayant un impact sur la fonction sexuelle : une sécheresse vaginale et une baisse de la libido.

Le danazol supprime la production de stéroïdes ovariens mais n'induit pas un hypoestrogénisme aussi profond que celui observé lors de la prise d'agoniste de la GnRH (Howell, Edmonds et al. 1995). En plus d'être une substance anti-gonadotrope, il a une activité androgénique et anabolisante modérée et est dénué de propriétés oestrogéniques et progestatives. Son effet androgénique s'explique par sa structure chimique : c'est un dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone. Il modifie la libido en la diminuant à forte posologie. En revanche, son utilisation à basse posologie dans le traitement du syndrome prémenstruel l'améliore (Deeny, Hawthorn et al. 1991).

1.6.4 Les anti-oestrogènes

Il y a deux classes d'anti-estrogènes :

- Ceux inhibant l'aromatase, enzyme spécifique de la synthèse des estrogènes qui transforme l'androstènedione en estrone : le létrozole (Femara®), l'anastrozole (Arimidex®), et l'exémestane (Aromasine®).
- Ceux inhibant compétitivement la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, inhibant les effets des oestrogènes sur certains tissus notamment du sein : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®).

Une étude comparant l'influence de deux anti-oestrogènes sur le désir sexuel chez des femmes ménopausées, montre que la libido est plus diminuée par la prise d'anastrozole que par le tamoxifène (34% vs. 26.1%) (Cella, Fallowfield et al. 2006); d'autres troubles sont constatés comme la sécheresse vaginale (18.5% vs. 9.1%) et une dyspareunie (17.3% vs. 8.1%). Une autre étude montre peu de différence sur la diminution du désir sexuel entre ces deux molécules, ce symptôme étant rapporté par 18% environ de femmes (Malinowszky, Cameron et al. 2004).

- le tamoxifène

Les effets agonistes ou antagonistes du tamoxifène varient selon les différents sites et tissus sur lesquels il agit et selon la concentration ambiante en E2. L'effet du tamoxifène sur l'endomètre varie selon cette concentration et agit comme un agoniste oestrogénique chez les femmes ménopausées, alors que chez les femmes non ménopausées, il exerce un effet anti-oestrogénique (Mourits, van der Zee et al. 2001). Il a également un effet anti-oestrogénique au niveau du sein, et un effet oestrogénique au niveau de l'os.

Ainsi, il modifie la fonction sexuelle. Chez les femmes ménopausées il est responsable :

- de candidoses vulvo-vaginales récurrentes
- de changements atrophiques qui influencent la fonction sexuelle et entraînent une diminution de la lubrification vaginale, des dyspareunies et une baisse de la libido
- d'une sécheresse vaginale (effet indésirable inexplicable puisqu'il exerce un effet d'agoniste oestrogénique sur l'épithélium vaginal)

Chez les femmes non-ménopausées il provoque :

- un prurit vulvaire lié à l'effet anti-œstrogène
- une sécheresse vaginale attribuée aux effets anti-oestrogéniques. Une supplémentation en œstrogène par un anneau vaginal peut alors être utile afin de diminuer la douleur, la brûlure et l'inconfort pendant l'acte sexuel due à la sécheresse (Mourits, van der Zee et al. 2001).

Les études ne montrent pas le même impact du tamoxifène sur la fonction sexuelle. Dans certaines études, le tamoxifène ne semble pas avoir d'influence sur la fonction sexuelle. Chez les femmes ménopausées, il ne contribuerait pas aux dysfonctions sexuelles, l'activité sexuelle diminuant parallèlement à l'augmentation de l'âge (Mourits, van der Zee et al. 2001). D'autres expliquent que le tamoxifène est responsable de dysfonctions sexuelles mais pas de troubles du désir (Mortimer, Boucher et al. 1999). Enfin, certaines études exposent que le tamoxifène diminue l'intérêt sexuel (Modugno, Ness et al. 2003). Une étude montre que le tamoxifène a plus d'impact négatif sur la libido des femmes jeunes (40%) que des femmes de plus de 50 ans (16%). Cela peut être dû à l'effet plus marqué de cette molécule sur le désir sexuel chez la femme préménopausée ou à la facilité de la femme plus jeune à rapporter ses problèmes sexuels (Malinowszky, Cameron et al. 2004).

- Le raloxifène

Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs oestrogéniques ou SERM. Il possède un effet anti-oestrogénique au niveau du sein et de l'utérus et un effet oestrogénique au niveau de l'os et du profil lipidique. Les études sont controversées, certaines montrant que le raloxifène ne semble pas perturber significativement la libido (Modugno, Ness et al. 2003; Natale, Albertazzi et al. 2004) alors que d'autres montrent qu'un traitement par raloxifène est corrélé avec des plaintes génito-urinaires comme une sécheresse vaginale, une dyspareunie et une baisse de libido (Glusman, Huster et al. 1998). Cependant, le raloxifène est associé à moins d'effets indésirables que le tamoxifène (Rohatgi, Blau et al. 2002); et après trois mois de traitement par une thérapie hormono-substitutive, la baisse de libido et la sécheresse vaginale induites par le raloxifène, sont significativement améliorées (Carranza-Lira, Gooch et al. 2007).

1.7 Les cytostatiques et les immunosuppresseurs

1.7.1 Prévalence

Les problèmes sexuels, induits par les cytostatiques, les plus retrouvés sont la diminution du désir sexuel et la dyspareunie (McKee and Schover 2001). Les femmes sont particulièrement vulnérables et rapportent significativement plus de problèmes que les patients masculins (Watson Maggie et al, 1999). Or, la fonction sexuelle est un acteur essentiel de la qualité de vie. Il est donc important que les oncologues s'intéressent aux dysfonctionnements sexuels de leurs patientes, la question minimale à poser étant : « Beaucoup des patientes atteintes de cancer notent des changements ou des problèmes dans leur fonction sexuelle lorsqu'elles sont traitées. Avez-vous remarqué chez vous des dysfonctions sexuelles ? » Si l'oncologue manque de temps ou de compétence pour aborder les questions sur la sexualité de sa patiente, il est utile d'intégrer dans l'équipe soignante, un expert de la fonction sexuelle (McKee and Schover 2001).

1.7.2 Mécanismes

Les dysfonctions sexuelles sont la résultante de différents effets secondaires du traitement anticancéreux (impact sur la fonction gonadique, et sur l'humeur) et également de facteurs psychologiques (Watson, Wheatley et al. 1999).

1.7.2.1 Mécanisme organique

La chimiothérapie cytotoxique administrée à des femmes non ménopausées peut entraîner une destruction folliculaire, une fibrose ovarienne, un endommagement ovarien prématuré et progressif, une diminution des taux en oestrogènes et en progestérone, et contribue au risque de stérilité (Chasle and How 2003). La sensibilité de l'ovaire à la chimiothérapie dépend de la posologie, du type de molécule utilisée, de la durée d'exposition, de l'âge de la femme (celles de moins de 25 ans étant plus susceptibles d'être victimes de défaillance ovarienne) (Tierney, Facione et al. 2007).

De toutes les molécules cytotoxiques, les agents alkylants sont ceux qui sont considérés comme les plus toxiques sur la fonction gonadique notamment le cyclophosphamide, mais aussi le chlorambucil, le busulfan, le melphalan, les moutardes azotées, la dacarbazine. Par ailleurs, le platine, le cisplatine et les nitrosourées causent également un dysfonctionnement gonadique tout comme l'étoposide, la vinblastine, la vincristine. Dans une autre famille (celle des anticancéreux antibiotiques), la doxorubicine est la plus responsable d'une dysfonction

gonadique mais la dactinomycine, la daunorubicine, la mithramycine, et la mitomycine la provoquent également. Les anti-métabolites comme la cytosine, le 5-fluorouracile et le méthotrexate induisent spécifiquement une diminution de la libido. Les molécules à plus haut risque sont le méthotrexate, l'étoposide, l'actinomycine D, la vincristine, le cyclophosphamide. Les femmes traitées par certaines de ces molécules sont alors significativement plus susceptibles d'être ménopausées précocement, la ménopause pouvant apparaître trois ans plus tôt que le moment attendu physiologiquement (Chasle and How 2003).

Les molécules, responsables d'un endommagement des ovaires, entraînent une diminution de la libido et une dyspareunie. Ces dysfonctionnements sont secondaires à l'impact des molécules sur la qualité de vie de la patiente et aux symptômes semblables à ceux de la ménopause qu'ils engendrent. Il n'y a pas de changement dans la production par les cellules du stroma du taux de prolactine et de celui des précurseurs androgéniques (Chasle and How 2003). Néanmoins, une autre étude montre qu'une diminution du taux de testostérone résultant du traitement anticancéreux ou de l'utilisation d'opioïdes analgésiques est observée (McKee and Schover 2001). Les taux en FSH et LH sont augmentés et celui en oestradiol diminué. La déficience en œstrogène en résultant, est responsable d'une sécheresse vaginale, d'un prurit, d'une mauvaise lubrification et d'une atrophie vaginale, entraînant une dyspareunie (McKee and Schover 2001; Tierney, Facione et al. 2007). De même, cette baisse du taux en estrogènes entraîne des changements dans l'apparence physique qui peut conduire à une mauvaise image corporelle et une baisse de confiance en soi (Tierney, Facione et al. 2007).

La radiothérapie est également responsable d'un arrêt de la production hormonale et cause une diminution de la libido. Les radiations du bassin ont des effets cytotoxiques sur les cellules ovariennes, les cellules précurseurs des gamètes étant radiosensibles (Tierney, Facione et al. 2007). D'autres facteurs agissent sur la diminution du désir comme le mauvais contrôle de la douleur, les nausées, l'anxiété, les troubles du sommeil et la fatigue, des symptômes urinaires (McKee et al. 2001).

1.7.2.2 Mécanisme psychologique

La baisse de la libido est multifactorielle. Elle peut être secondaire à l'apparition de facteurs psychologiques négatifs comme une dépression, une anxiété, un stress de la vie courante, la peur d'une récurrence, une angoisse, une infertilité (Tierney, Facione et al. 2007), des troubles de l'humeur, une diminution du bien être physique, une image négative de soi, des changements dans la conception de sa sexualité et un changement de dynamique dans son couple (McKee and Schover 2001).

La ménopause apportée prématurément par la chimiothérapie conduit à une baisse de la libido. La baisse du taux d'estrogènes entraîne des changements dans l'apparence physique qui peut conduire à une dévalorisation de l'image corporelle et à une baisse de la confiance en soi (Tierney, Facione et al. 2007). Les femmes touchées par cette ménopause précoce se sentent moins attractives et moins féminines avec leurs seins moins fermes, leur pilosité faciale, leur gain de poids, leur peau sèche, et leur infertilité (Tierney, Facione et al. 2007). Ceci est responsable d'une dépression et d'une tristesse dont les symptômes vont retentir sur la sexualité (Chasle and How 2003).

1.7.3 Etudes réalisées

Différentes études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact des thérapeutiques anticancéreuses et immunosuppressives sur la fonction sexuelle. La majorité des études se focalisent sur l'altération du fonctionnement sexuel, après traitement par thérapie anticancéreuse, chez les femmes ayant un cancer affectant directement les organes reproducteurs et sexuels (cancer de l'ovaire ou du sein) (Tierney, Facione et al. 2007).

Sur 13 patientes, chez qui un diagnostic de cancer du poumon venait d'être posé et qui subissaient une radiothérapie ou une chimiothérapie, 7 rapportèrent une diminution de leur libido. Mais, seulement chez 3 de ces femmes, la baisse de désir est associée spécifiquement au diagnostic de cancer et à son traitement (Ginsburg, Quirt et al. 1995).

Chez 90 patients (dont 43 femmes) traités par chimiothérapie et radiothérapie après un diagnostic de lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, 19 rapportèrent une baisse de leur libido sur les 77 qui étaient actifs sexuellement avant leur maladie [Devlen Jennifer et al, 1987].

Une étude comparative chez des femmes ayant une vie sexuelle satisfaisante avant de subir une mastectomie, montre que sur 20 patientes traitées par CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile) 14 avaient une baisse de leur libido alors que cette diminution de désir n'était retrouvée que chez 5 femmes sur 10 dans le groupe témoin non traité (Maguire, Tait et al. 1980). La médroxyprogestérone, utilisé comme progestatif anticancéreux, réduit l'intérêt sexuel (Pazol, Northcutt et al. 2006).

Chez les femmes recevant un traitement cytotoxique ou immunosuppresseur avant de pouvoir subir une transplantation de cellules hématopoïétiques, 73% rapportèrent une baisse de leur libido, 35% une sécheresse vaginale, dus aux symptômes précoces de la ménopause et à une altération de la fonction sexuelle (Tierney, Facione et al. 2007). De nombreuses études chez des femmes ayant subi une transplantation de cellules hématopoïétiques montrent une baisse de libido importante chez celles-ci (40%, 53%...) (Tierney, Facione et al. 2007).

Une étude comparant l'impact sur la fonction sexuelle de la transplantation de moelle osseuse allogénique, autologue et la chimiothérapie consolidatrice seule dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë, montre que les patients subissant la transplantation rapportèrent significativement plus de baisse de l'intérêt sexuel que ceux traités par chimiothérapie seule (48% vs. 24%), les médicaments entrant dans le traitement préparatoire de la transplantation (cyclophosphamide, busulfan, mesna et melphalan) influant sur la sexualité.

La diminution de libido peut également être secondaire à une irradiation totale du corps réalisée chez certaines patientes. Chez les patients allo-transplantés, des facteurs modifiant la qualité de vie (fatigue et dépression) et des désordres hormonaux, plus souvent retrouvés par rapport aux autres patients, altèrent la fonction sexuelle. Ceci est dû à la thérapeutique préventive contre le rejet de greffe qui est constituée de ciclosporine ou de méthotrexate.

Ainsi, les patients traités par immunodépresseurs voient leur libido diminuer significativement plus que chez les autres patients (59% vs. 45%). Les patientes traitées par radiothérapie et transplantation de moelle osseuse sont donc les plus susceptibles de voir leur fonction sexuelle modifiée à long terme notamment en étant gênées par une sécheresse vaginale (effet indésirable le plus rapporté) et en subissant une baisse de la libido (48%) (Watson, Wheatley et al. 1999).

Après transplantation du foie, 26% des femmes répondantes au traitement virent leur libido diminuer (8% la virent diminuer « quelques fois », 8% « parfois » 6% « souvent » et 4% « tout le temps »). Chez les patients traités par thérapie immunosuppressive, 42% attribuèrent leur problème sexuel à leur médication (les autres causes citées étant la maladie du foie (33%), d'autres causes (18%) et la dépression (10%)), 33% des répondants recevant du tacrolimus et 35% de la ciclosporine en monothérapie. Les autres molécules utilisées étaient l'azathioprine, le mycophenolate mofétil, et la prednisone (Ho, Ko et al. 2006).

1.7.4 Prise en charge

Les femmes sont demandeuses de conseils médicaux pour contrecarrer les dysfonctions sexuelles (Ho, Ko et al. 2006). Une des solutions pour minimiser l'impact des médicaments sur la sexualité est d'utiliser une thérapie hormonale pour contrebalancer les effets causés par la chimiothérapie sur la fonction gonadique. Cependant, une thérapie par œstrogène de remplacement est contre-indiquée dans le cas d'une tumeur hormono-dépendante.

Des symptômes d'atrophie vaginale apparaissent chez les femmes souffrant d'une déficience oestrogénique ce qui entraîne une sécheresse vaginale et une dyspareunie. L'utilisation de lubrifiants et d'oestrogènes par voie vaginale seront alors conseillés (McKee and Schover 2001).

Afin de diminuer la toxicité gonadique responsable d'une ménopause précoce (3 ans plus tôt que le moment physiologique où la ménopause devrait survenir), plusieurs possibilités peuvent être exploitées comme substituer les agents alkylants par d'autres médicaments cytotoxiques ; optimiser la posologie et la durée de traitement par l'agent alkylant (Chasle and How 2003).

Dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë, pour réduire l'impact du traitement sur la fonction sexuelle, l'utilisation en première ligne de traitement de la chimiothérapie plutôt que de la transplantation de moelle osseuse peut être envisagée (Watson, Wheatley et al. 1999).

La prise de bupropion améliore la fonction sexuelle dans sa totalité et surtout la libido chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie et étant toujours sous hormonothérapie, après diagnostic de cancer du sein. L'effet est constaté à partir de deux semaines de traitement (Mathias, Cardeal Mendes et al. 2006).

1.8 Autres classes médicamenteuses

1.8.1 les opioïdes

L'administration à long terme d'opioïdes (morphine ou hydromorphone) par voie intrathécale perturbe le fonctionnement endocrinien. Sur 32 femmes, 22 virent leur libido diminuer. Les concentrations en LH, en FSH, en estradiol et en progestérone sont plus basses que dans le groupe témoin. La majorité développe un hypogonadisme. Selon le degré de déficience en stéroïdes gonadiques, une supplémentation est envisagée. Celle-ci améliore la fonction sexuelle chez la majorité des patients. Sur 12 femmes préménopausées recevant une supplémentation en estrogènes et en progestatifs, 7 virent leur libido s'améliorer (Abs, Verhelst et al. 2000). Une diminution de la posologie en opioïdes et une rotation entre les différentes molécules analgésiques peuvent être envisagées.

1.8.2 les antihistaminiques H2

La cimétidine se distingue des autres anti-H2 par ses effets anti-androgéniques. Elle va être responsable d'une baisse de la libido (Giraldi and Victor 2002). Comparativement à la cimétidine, la ranitidine est aussi efficace et induit moins d'effets indésirables (Zimmerman 1984). A l'arrêt du traitement, les symptômes disparaissent.

1.8.3 les fibrates

Le fénofibrate, le ciprofibrate, le gemfibrozil et le bézafibrate peuvent parfois perturber la libido (Sgro and Escousse 1991).

1.8.4 les antibiotiques et les anticholinergiques

Les antibiotiques vont agir indirectement sur la fonction sexuelle en altérant la flore vaginale et les anticholinergiques vont induire une sécheresse vaginale responsable de dyspareunies.

1.8.5 les corticoïdes

Le traitement de l'asthme ou des maladies rhumatismales par glucocorticoïdes est associé à une déficience androgénique. Il inhibe le rétrocontrôle de la sécrétion d'ACTH qui conduit alors à une suppression de la synthèse de DHEA surrénalienne (Arlt, Hammer et al. 2006). Ainsi, les glucocorticoïdes peuvent modifier la libido.

1.8.6 les hormones thyroïdiennes

L'administration d'hormones thyroïdiennes comme la lévothyroxine ou la liothyronine stimulent la synthèse de SHBG et modifient la concentration en testostérone libre. L'amiodarone en modifiant la concentration en hormones thyroïdiennes et en entraînant une hypo ou une hyperthyroïdie, modifie indirectement le taux en SHBG.

1.8.7 autres

Les médicaments entraînant une sédation et/ ou dépression peuvent être responsables d'une baisse de la libido (par exemple les hypnotiques, les antihistaminiques (Barbeau 1980), les benzodiazépines...). Mais, à faible dose, les benzodiazépines peuvent être désinhibantes et ainsi augmenter le désir.

2 Médicaments provoquant une augmentation de la libido

2.1 La médicalisation de la sexualité

La médicalisation de la sexualité féminine constitue un processus social qui consiste à se baser sur un modèle biomédical pour définir la normalité sexuelle. Cela suppose que toutes les femmes ont pendant leur vie, les unes par rapport aux autres, la même expérience du désir. Cependant le désir sexuel n'est pas uniquement conditionné par des processus biologiques et physiologiques, mais également par des facteurs relationnels et psychosociaux... De plus cela engendre une inquiétude chez les sujets ne se retrouvant pas dans les normes définies.

Cette médicalisation a pris son essor après le succès du Viagra® chez les hommes, l'industrie pharmaceutique développant donc une recherche scientifique et médicale active dans le domaine de la sexualité féminine. Ainsi, les compagnies pharmaceutiques favorisèrent de nombreuses conférences sur le thème des dysfonctions sexuelles chez la femme et engagèrent d'éminents chercheurs sur la sexualité, comme consultants.

Pfizer fut le plus grand promoteur de la dysfonction sexuelle féminine. Après sa mise sur le marché du Viagra®, la question de l'efficacité de ce médicament chez la femme se posa. Des études cliniques furent réalisées mais comme elles n'étaient pas concluantes elles furent abandonnées (Tiefer 2006; Wood, Koch et al. 2006). Des industriels comme Procter & Gamble investirent largement dans une campagne d'information du personnel médical et du grand public concernant leur recherche sur le patch à la testostérone Intrinsa® pour traiter la diminution du désir sexuel féminin, et ceci bien avant que la FDA (US Food and Drug) ne donne son accord ou plutôt son désaccord (pas de preuve de son innocuité à long terme, et doute sur les études cliniques menées) concernant ce médicament. Pendant cette campagne de publicité, les médias eurent un rôle important en mettant en avant les avantages de ce produit et en minimisant les effets secondaires (Tiefer 2006).

Certaines personnes comme Ray Moynihan, journaliste, dénoncèrent cette stratégie menée par les industries en écrivant dans le *British Medical Journal* qu'elles incitent à créer de nouvelles pathologies : les troubles sexuels féminins. Il explique comment les compagnies industrielles construisent leur marché en augmentant la conscience de la population concernant la maladie que le médicament est censé soigner. Les industriels vendent la maladie en même temps que leur médicament. Dans cet article, il donne la parole à Leonore Tiefer, sexologue féministe, et à John Bancroft, directeur de l'institut Kinsey. Ce dernier explique que l'inhibition du désir est la réponse adéquate chez de nombreuses femmes dans de nombreuses situations comme la fatigue, le stress et selon les conditions relationnelles avec son partenaire (Giami and Spencer 2004; Moynihan 2005; Moynihan 2008).

Leonore Tiefer, pendant la campagne de publicité de Procter & Gamble, dénonça leur activité comme une vente de la maladie et non du médicament à cette étape du projet. Elle tira alors la sonnette d'alarme en expliquant que, de nouveau, l'industrie pharmaceutique médicalise la sexualité afin de pouvoir en tirer profit : pour pouvoir vendre un médicament, il faut une pathologie auquel il doit être associé (Tiefer 2006). Elle développa alors une campagne avec d'autres féministes : *The New View of Female Sexual Problems* qui critique le modèle médical en vigueur et donne des perspectives alternatives. Cette campagne énuméra les problèmes liés à la médicalisation de la sexualité. En effet le modèle médical minimise le contexte relationnel et socioculturel intervenant dans la sexualité et stéréotype la sexualité féminine. De plus, contrairement à l'homme, le fonctionnement sexuel de la femme ne se

réduit pas à sa seule fonction génitale, mais d'autres facteurs sont à prendre en compte. Il n'est donc pas juste de penser qu'il y a une équivalence de réponse sexuelle entre l'homme et la femme (Giami and Spencer 2004). Enfin, ces auteurs proposent de parler de problème sexuel plutôt que de dysfonctionnement. Ils seraient définis comme une insatisfaction des expériences sexuelles que ce soit sur le plan émotionnel, physique ou relationnel.

Les médecins encouragés à prescrire des médicaments afin de traiter les problèmes sexuels ne doivent donc pas faire l'amalgame entre difficulté et dysfonctionnement sexuel. Ils doivent tenir compte des différents aspects de la vie d'une femme. La médicalisation est donc perçue différemment selon les individus. Un groupe de personne est pour un développement de la recherche de médicament utilisé dans la sexualité féminine, afin de pouvoir répondre aux besoins de certaines femmes et soulager leur souffrance et leur culpabilité. Alors qu'un autre groupe voit dans ce développement un moyen pour l'industrie pharmaceutique de faire des bénéfices, le rôle des compagnies industrielles dans le financement et la recherche sur la physiologie de la sexualité chez la femme et de l'élaboration des médicaments ayant une finalité économique. Nous pouvons nous rappeler la mise sur le marché des traitements hormonaux sans que leurs effets indésirables aient réellement été évalués (Giami and Spencer 2004).

2.2 Le traitement hormonal de substitution (THS)

2.2.1 Indications

Le traitement hormonal substitutif est utilisé afin de traiter les troubles du climatère de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur, et également pour restaurer ou maintenir l'intégrité urogénitale (Samsioe 2002). Le THS est le premier mode de traitement recommandé chez les patientes ménopausées rapportant une sécheresse vaginale et une diminution de leur libido (Burg, Fraser et al. 2006).

Le traitement par oestro-progestatif est également initié dans les cas de défaillance du développement pubertaire normal dus d'une part à une insuffisance de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou d'autre part à une insuffisance ovarienne primitive (syndrome de Turner, déficience enzymatique, hypogonadisme primaire acquis par exemple après irradiation ou utilisation de cytostatiques). Le traitement peut être administré chez des adultes victimes, eux aussi, d'une défaillance de leur fonction ovarienne (Burger 2001).

2.2.2 Généralités

Les oestrogènes permettent de maintenir la structure morphologique des tissus génitaux comme ceux du clitoris et du vagin. Ainsi, une diminution du taux d'oestrogènes circulants induit un amincissement de l'épithélium de la muqueuse vaginale et une atrophie des fibres musculaires lisses de la paroi vaginale (Uckert, Mayer et al. 2006). Lors de la ménopause, la déficience oestrogénique provoque une diminution de la vasocongestion et de la lubrification génitale, une atrophie de l'épithélium vaginal, une dyspareunie due à la sécheresse vaginale et aux infections vaginales favorisées par le pH moins acide de la cavité vaginale (Verit, Verit et al. 2006). Suite à tous ces dysfonctionnements (symptômes vasomoteurs, urogénitaux, déprime, troubles du sommeil), la libido est fréquemment diminuée dans les premières années de ménopause. De plus, la baisse de désir accentuant la sécheresse vaginale, il s'installe un cercle vicieux (Caufriez 2007). Le traitement par oestrogénothérapie substitutive permet donc la restauration des cellules vaginales, du pH, du flux sanguin et parfois du désir sexuel.

La monothérapie par oestrogènes entraîne, en revanche, une augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre avec un développement possible de carcinome endométrial (Samsioe 2002). Ainsi, le traitement par oestrogènes seuls est réservé aux femmes hystérectomisées ou chez les femmes chez qui l'on administre de faibles posologies d'oestrogènes topiques afin de traiter des problèmes urogénitaux ; chez les autres, une association oestro-progestative est prescrite afin de prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre (Hickey, Davis et al. 2005).

2.2.3 Modalités d'administration

Les oestrogènes peuvent être administrés par différentes voies : orale, transdermique ou intravaginale. En France, les gels transdermiques et les patchs sont les formes galéniques des estrogènes les plus utilisées chez les femmes ménopausées (Caufriez 2007). Les effets positifs sont plus marqués lors de l'administration par voie transdermique que par voie orale.

L'utilisation de la voie orale est responsable d'une augmentation de la synthèse hépatique de SHBG et diminue alors la concentration en testostérone libre (Hickey, Davis et al. 2005). L'utilisation d'une thérapeutique ne passant pas par la voie orale permet donc d'éviter la modification de la concentration en androgènes et ainsi ne modifierait pas la libido.

Les femmes chez qui l'estrogénothérapie substitutive par voie orale est contre-indiquée pourront utiliser des oestrogènes localement sous forme de crème ou d'anneau vaginal de 17-estradiol. Pour les femmes souffrant de sécheresse vaginale et chez qui les hormones sont à éviter, l'utilisation de lubrifiant vaginal peut être utile, mais n'est pas aussi efficace que les oestrogènes topiques (Hickey, Davis et al. 2005).

2.2.4 Mécanisme d'action

Les oestrogènes améliorent indirectement le désir sexuel chez la femme ménopausée en améliorant l'atrophie vaginale. Ils ont un effet protecteur sur les tissus vaginaux relié à l'expression de la NO-synthase. Cette enzyme est responsable de la production d'oxyde nitrique qui joue un rôle dans le contrôle de l'afflux sanguin clitoridien et vaginal (Uckert, Mayer et al. 2006). L'oestrogénothérapie substitutive augmente l'expression de la NO-synthase et réduit l'apoptose des cellules musculaires lisses et de la muqueuse vaginale, et ainsi restaure la trophicité de l'épithélium de la muqueuse tout comme la structure morphologique de la paroi vaginale. L'utilisation d'oestrogènes par voie locale avec le minimum d'absorption systémique permet le soulagement des symptômes tels que la sécheresse vaginale, la douleur et la brûlure intervenant pendant l'acte sexuel (Verit, Verit et al. 2006).

Les oestrogènes font également preuve d'une action indirecte sur la libido par leur impact sur l'humeur. Par voie orale, ils agissent comme des agonistes sérotoninergiques en augmentant la synthèse de 5HT et donc améliorent l'humeur des femmes ménopausées. Les progestatifs, quant à eux, l'influencent négativement en augmentant l'activité monoamine oxydase et l'action inhibitrice du GABA, et en diminuant l'excitabilité du cerveau (Genazzani, Monteleone et al. 2002). En revanche, l'administration d'oestrogènes, notamment par voie orale, augmente la production en SHBG ce qui diminue la concentration en testostérone libre et baisse la libido. Ainsi, le traitement oestrogénique substitutif n'améliorerait-il pas la libido.

2.2.5 Les données actuelles

Les études restent controversées quant à l'impact du THS sur la libido. Certaines montrent une amélioration de la libido lors de la prise d'un traitement hormono-substitutif, comme :

- avec le traitement par 2mg de 17 β -oestradiol et 10mg de dydrogestérone (Elfituri, Sherif et al. 2005).
- avec le traitement 1mg d'acétate de noréthistérone et de 2mg de valérate d'oestradiol (Albertazzi, Natale et al. 2000).
- avec un THS en général. Après avoir été enrôlées dans un programme de traitement hormonal substitutif, 25% de femmes croates virent leur libido s'améliorer ; mais l'amélioration du désir sexuel est le résultat d'interrelations plus complexes que la substitution hormonale par elle-même (Fistonic, Srecko et al. 2004).

En revanche, d'autres études ne constatent pas d'amélioration du désir sexuel, comme :

- avec le traitement par 0.625mg d'oestrogène et 2.5mg d'acétate de médroxyprogestérone (Kokcu, Cetinkaya et al. 2000).
- avec le THS en général. La comparaison de la fonction sexuelle chez trois groupes de femmes : préménopausées, ménopausées et non traitées par THS, ménopausées et traitées par THS, montre que 38.1% de femmes souffrent d'une diminution de leur désir sexuel et que le traitement hormonal substitutif n'améliore pas la libido mais en revanche améliore l'orgasme, la lubrification, la douleur lors du coït, et la satisfaction sexuelle (Gonzalez, Viafara et al. 2004).

L'addition d'un progestatif dans le traitement hormonal substitutif compromet les effets bénéfiques de l'oestradiol sur le comportement sexuel. En effet, une étude menée par Li Cairu et al, compare plusieurs traitements hormonaux substitutifs : dont trois combinant de l'oestradiol et de l'acétate de noréthistérone (estradiol 2mg et acétate de noréthistérone 1mg en administration orale continue, estradiol 2mg et acétate de noréthistérone 1mg en administration orale discontinue, estradiol 50 μ g et acétate de noréthistérone 250 μ g en traitement séquentiel transdermique) et une monothérapie par oestradiol. Les effets positifs sur le désir sexuel sont moins prononcés dans les groupes traités par une thérapeutique combinée que dans le groupe prenant une monothérapie par E2 (Li, Samsioe et al. 2000). Les progestatifs seuls comme l'acétate de médroxyprogestérone, la noréthistérone, et le mégésterol offrent des bénéfices comparativement à un placebo dans le traitement des bouffées de chaleur mais ne sont pas aussi efficaces que le traitement oestroprogestatif combiné (Hickey, Davis et al. 2005).

2.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables de cette association progestatif-œstrogène sont la haute incidence de problèmes cardiovasculaires incluant les thrombophlébites, le risque de maladie coronarienne, les embolies pulmonaires, l'infarctus du myocarde (Verit, Yeni et al. 2006), l'augmentation de risque de cancer du sein et de l'endomètre. Les oestrogènes seuls augmentent le risque d'infarctus (Brown, Blagg et al. 2007). Ils ne sont pas recommandés après un cancer du sein (Hickey, Davis et al. 2005). En revanche, le traitement hormonal substitutif diminue le risque de cancer colorectal (Hickey, Davis et al. 2005).

Le traitement par œstrogènes de remplacement n'améliore pas toujours la fonction sexuelle. Certains dysfonctionnements et notamment la baisse de libido ne répondent pas positivement à ce traitement. Il est important de déterminer si une amélioration peut se produire chez toutes les femmes ou seulement chez celles ayant un taux en testostérone libre élevé. Chez certaines

femmes, l'addition d'un androgène au traitement oestro-progestatif aide au maintien de la libido (Uckert, Mayer et al. 2006).

2.3 La tibolone

La tibolone, commercialisée en France sous le nom de Livial®, est largement utilisée pour contrôler les symptômes climatiques comme les bouffées de chaleur, l'insomnie, les maux de tête, la sudation et la sécheresse vaginale. Elle a des résultats similaires aux thérapies basées sur les oestrogènes, mais, a en plus, les bienfaits de ses activités progestatives et androgéniques.

2.3.1 Généralités

La tibolone est un stéroïde synthétique de la 19-nor-testostérone (Somunkiran, Erel et al. 2007). Des études comparatives réalisées chez l'animal montre que la tibolone a une activité oestrogénique équivalente à 1/50 de celle de l'éthinyl oestradiol, une activité progestative égalant 1/8 de celle de la noréthistérone et une activité androgénique égalant 1/3 de celle de la noréthistérone (Albertazzi, Natale et al. 2000).

La tibolone par elle-même n'a pas d'activité biologique. Ses effets résultent de l'activité de ses métabolites sur divers tissus. Après administration, la tibolone est rapidement métabolisée en 3 α -OH-tibolone et en 3 β -OH-tibolone, composés également présents sous forme inactive lorsqu'ils sont sulfatés. Un troisième composé, le Δ 4-isomère, est formé à partir de la tibolone ou de ses 3 β -OH-métabolites. Cet isomère a une forte affinité pour les récepteurs progestatifs et androgéniques alors que les 3 β et 3 α -métabolites se fixent sur les récepteurs oestrogéniques (Modelska and Cummings 2003). Les hydroxy-métabolites sulfatés sont les plus abondants mais ils nécessitent une désulfatation par les sulfatases périphériques pour pouvoir exercer leurs différentes propriétés.

La tibolone a l'avantage d'avoir une activité tissu-spécifique. Elle a une action oestrogénique sur la muqueuse vaginale et les os sans avoir d'effet sur le sein ; elle a une activité progestative sur l'endomètre qui diminue les saignements et l'hyperplasie ; et elle possède des effets androgéniques pouvant améliorer la fonction sexuelle (Modelska and Cummings 2002). Les propriétés progestatives du Δ 4-isomère prévient la prolifération endométriale et ainsi ne nécessite pas l'addition d'un progestatif (Kenemans and Speroff 2005). De plus, le sein n'est pas stimulé grâce à l'effet local inhibiteur de cet isomère sur l'activité enzymatique sulfatase, enzyme responsable de la formation des oestrogènes actifs (Modelska and Cummings 2002). Ainsi, la tibolone est classée comme un régulateur tissu sélectif de l'activité oestrogénique (Kenemans and Speroff 2005).

La tibolone est donc utilisée chez les femmes ménopausées pour (Kenemans and Speroff 2005):

- contrôler les symptômes retrouvés lors de la ménopause : bouffées de chaleur, sueur, insomnie, fatigue, maux de tête.
- corriger les symptômes urogénitaux. Elle traite l'atrophie vaginale et améliore le mucus cervical et ainsi diminue la sécheresse vaginale, la dyspareunie et les symptômes urinaires.
- améliorer l'humeur et les syndromes dépressifs.
- prévenir la perte osseuse.

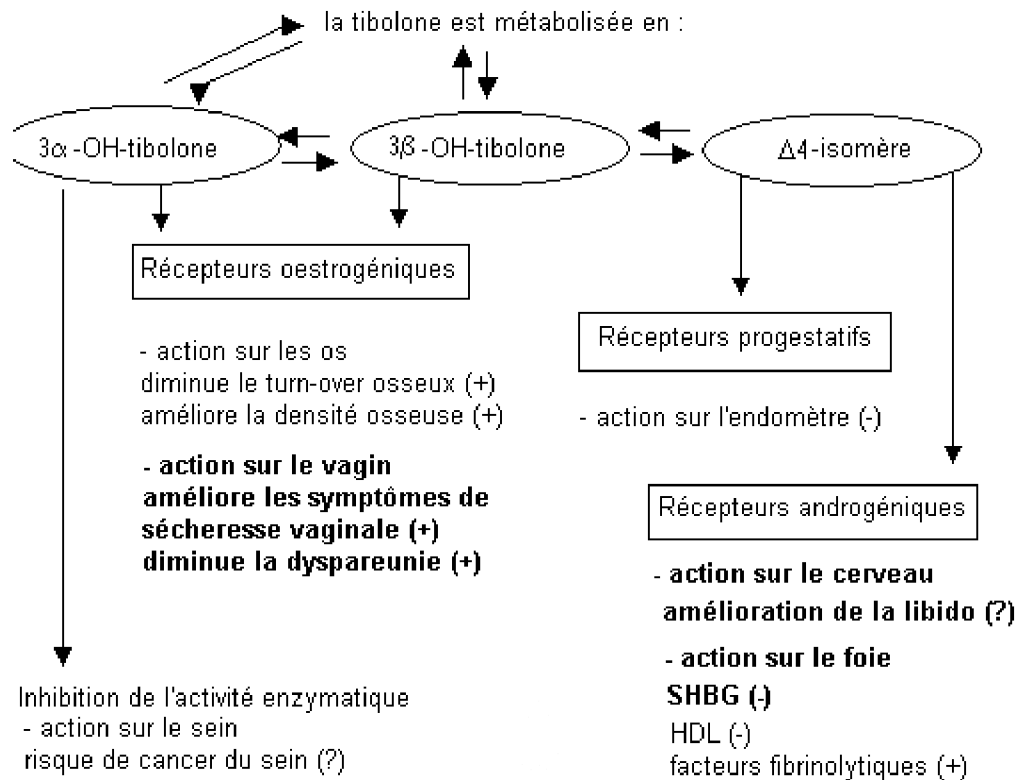


Figure 18. Effets tissu-spécifiques des métabolites de la tibolone. Adapté du modèle réalisé par Modelska Katharina et al, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002.

- (+) : effet stimulant de la tibolone sur les récepteurs
 (-) : effet supprimeur de la tibolone sur les récepteurs
 (?) : effet inconnu de la tibolone chez la femme ménopausée

2.3.2 Mécanisme d'action

La tibolone améliore la libido chez les femmes ménopausées grâce :

- *à ses effets oestrogéniques* qui corrigent les signes d'hypoestrogénie. Ainsi, elle diminue la sécheresse vaginale et donc les dyspareunies (Kokcu, Cetinkaya et al. 2000). Une amélioration du désir est retrouvée lorsque la tibolone est associée à un traitement par agoniste de la GnRH, afin de diminuer les effets hypoestrogéniques de celui-ci et ceci tout en maintenant l'efficacité thérapeutique de la goséréline (Taskin, Yalcinoglu et al. 1997).
- *à sa faible activité androgénique* via le Δ4-isomère de la tibolone qui est responsable d'une diminution de la concentration en SHBG et donc d'une augmentation du taux en testostérone libre (Kenemans and Speroff 2005). En effet, les femmes traitées par tibolone ont des taux en testostérone libre plus élevés et une concentration en SHBG plus basse que d'autres femmes traitées par une combinaison d'oestrogène et de progestatif. Il est important de déterminer si la tibolone augmente la concentration en testostérone libre chez les femmes avec des taux très bas en testostérone ou chez toutes les femmes quel que soit leur niveau en androgènes (Modelska and Cummings 2002). La concentration en DHEA-S augmente également (Kenemans and Speroff 2005). Enfin, le Δ4-isomère exerce également une activité androgénique centrale (Modelska and Cummings 2002).

Ces propriétés de la tibolone contribuent aux effets bénéfiques sur le bien être sexuel en améliorant le désir sexuel, les fantasmes et la lubrification vaginale (Kenemans and Speroff

2005). La tibolone a également un impact positif sur les syndromes dépressifs et ainsi évite l'utilisation de médicament antidépresseur qui sont fréquemment associés à des dysfonctions sexuelles (Kenemans and Speroff 2005).

2.3.3 Les données scientifiques

Les études, réalisées chez des femmes ménopausées, montrent que la prise de 2.5mg de tibolone améliorent significativement leur désir sexuel (Albertazzi, Di Micco et al. 1998) que ce soit comparativement à un placebo (Palacios 2007) ou par rapport à une hormonothérapie substitutive comme 0.625mg d'estrogènes combinés à 2.5mg d'acétate de médroxyprogestérone (Kokcu, Cetinkaya et al. 2000) ou le 17 β -estradiol (chez des femmes hystérectomisées et ovariectomisées) (Somunkiran, Erel et al. 2007).

D'autres études exposent le même taux d'amélioration de la libido, chez la femme ménopausée, entre un traitement par 1mg d'acétate de noréthistérone associé à 2mg de valérate d'oestradiol (Kliogest®) et la tibolone (Livial®). Ceci est dû au fait que la noréthistérone est un progestatif ayant, lui aussi, une activité androgénique (Albertazzi, Natale et al. 2000). Les mêmes résultats sont retrouvés pour une étude comparant la prise de 2.5mg de tibolone avec la combinaison de 2mg de 17 β -estradiol et 10mg de dydrogestérone (Elfituri, Sherif et al. 2005).

2.3.4 Effets indésirables pouvant influencer la libido

La tibolone est en général bien tolérée, son effet indésirable le plus fréquent étant le gain de poids (Brown, Blagg et al. 2007). D'autres effets dus à l'activité androgénique de la tibolone sont rapportés comme l'acné et l'augmentation de la pilosité faciale (Albertazzi, Di Micco et al. 1998). Des douleurs abdominales et au niveau des seins, des saignements vaginaux, ainsi que des leucorrhées sont également retrouvés (Kenemans and Speroff 2005). Ces effets par leurs retentissements sur l'aspect corporel de la femme peuvent modifier le désir sexuel, la femme pouvant se sentir moins féminine.

Le traitement par androgènes inclut une grande variété de molécules androgéniques (testostérone, dihydrotestostérone, DHEA, androstènedione, supplément diététique androgénique) et de formulations (injectable, crème, patch, comprimé, pellet) (Fourcroy 2003).

2.4 La testostérone

2.4.1 Découverte d'une hormone : la testostérone

En 1767, John Hunter transplanta des testicules de coq dans la cavité abdominale d'une poule mais Hunter était plus intéressé par les techniques de transplantation tissulaire que par ses effets. Les premières recherches sur la testostérone datent réellement de 1849 lorsque Arnold Berthold fit le lien entre le changement comportemental et physiologique de la castration et une substance sécrétée dans le sang par les testicules. Il démontra que la transplantation d'un testicule de coq vers une localisation différente du corps prévenait l'atrophie de la crête normalement observée lors de la castration.

En 1889, Charles Edouard Brown-Séquard, rapporta que l'injection d'un extrait dérivant de testicules de chien et de cobaye augmentait sa force physique et ses capacités mentales. Des travaux sur une thérapeutique de rajeunissement furent menés par Eugen Steinach et Paul

Niehans. En 1920, Steinach conclut que la vasectomie bilatérale produit une augmentation de la production hormonale après arrêt de la production sécrétrice des gonades et donc est destinée à lutter contre les effets de la sénescence. Le travail de Niehans se focalisa sur les sécrétions testiculaires. Il soutint que l'injection de cellules testiculaires augmente à long terme l'excrétion de dérivés de la testostérone.

En 1935, Kàroly Gyula David et al isolèrent l'ingrédient des organothérapies : la testostérone. Leopold Ruzicka et Adolf Butenandt se virent récompenser par le prix Nobel de chimie en 1939 pour leur travail de synthèse de cette hormone (Freeman, Bloom et al. 2001).

2.4.2 Indications

Le syndrome de déficience androgénique chez la femme est une indication pour la thérapeutique de remplacement par la testostérone. Les femmes déplétées sévèrement en androgènes sont celles qui ont subi une ovariectomie bilatérale (les ovaires étant une source active d'androgènes) et les femmes insuffisantes surrénaliennes (perte ou diminution de la synthèse de DHEA surrénalienne) (Arlt 2006).

Dans ce cas le traitement hormonal substitutif par oestrogènes est inefficace sur la libido. Les oestrogènes sont nécessaires pour préserver l'intégrité des tissus reproducteurs mais ils ne contribuent pas au maintien du comportement sexuel de la femme ménopausée, c'est la testostérone qui joue ce rôle (Sherwin 2002). Toutefois, le remplacement androgénique doit être initié seulement chez des femmes correctement oestrogénisées (Basaria and Dobs 2006).

Beaucoup de médecins soutiennent l'idée qu'une femme ayant des symptômes de baisse de libido associés à un taux de testostérone inférieur à 20ng/dl ou à un taux de testostérone libre de 0.9ng/dl ou moins, pourraient se voir prescrire une thérapie de substitution composée de testostérone. Cependant, la posologie et la durée de traitement doit être étudiée au cas par cas.

2.4.3 Mécanisme d'action

Les effets bénéfiques sur la libido et l'humeur sont rapportés chez les femmes ménopausées. L'administration de testostérone est responsable d'une augmentation de la concentration en androgènes jusqu'à des taux supérieurs à la normale (Arlt 2007). L'augmentation des taux de testostérone induit une baisse de la concentration en SHBG et ainsi élève la concentration en testostérone libre qui a une action positive sur la libido (Shifren, Braunstein et al. 2000; Braunstein, Sundwall et al. 2005; Buster, Kingsberg et al. 2005; Simon, Braunstein et al. 2005).

2.4.4 Les différentes formes de testostérone

Les formes transcutanées sont préférées aux formes injectables, aux implants, ou aux formes orales qui donnent des taux supraphysiologiques et peuvent avoir des effets secondaires hépatiques.

2.4.4.1 *Per os*

La testostérone administrée par voie orale est rapidement métabolisée par le foie et n'est alors pas biodisponible. La méthyltestostérone et l'undécanoate de testostérone ont des demi-vies courtes et nécessitent des administrations répétées pour obtenir les effets cliniques recherchés. Leurs propriétés pharmacocinétiques conduisent à un taux en androgènes supérieur à la

normale peu de temps après la résorption suivi par un déclin rapide de cette concentration (Arlt 2006; Arlt 2007).

La testostérone undécanoate est constituée d'une matrice lipidique permettant d'éviter le problème de dégradation dans le tractus intestinal. La méthyltestostérone réduit la capacité de liaison aux androgènes de la SHBG, facilite l'entrée des androgènes exogènes et endogènes dans le système nerveux central ce qui améliore la fonction sexuelle. Elle est utilisée en association avec des oestrogènes (Modelska, Litwack et al. 2004).

Quelques études examinèrent l'effet de l'oxandrolone, analogue synthétique de la testostérone, en tant que substitut androgénique chez les femmes atteintes du syndrome de Turner. L'oxandrolone a une faible affinité agoniste pour le récepteur avec une activité 10 à 100 fois plus faible que la testostérone et la dihydrotestostérone. Elle ne peut pas être aromatisée ce qui fait que ses effets sont seulement médiés par le récepteur androgénique. Cependant, le désavantage du traitement avec un stéroïde anabolique synthétique est que la surveillance de la molécule est plus difficile puisque la concentration en testostérone ne peut pas servir de paramètre pour le suivi du traitement (Arlt 2007).

2.4.4.2 transdermique

- les patchs

La firme Proctor et Gamble mit sur le marché en 2007 un patch, Intrinsa®, destiné à maintenir la libido chez la femme ménopausée avec ovariectomie bilatérale et hystérectomie. C'est un patch à 300µg/jour qui se colle sur la partie inférieure de l'abdomen et qui se change deux fois par semaine (Brown, Blagg et al. 2007). Il doit être utilisé conjointement avec une oestrogénothérapie.

Des études ont montré que comparativement à un placebo et à un patch de 150µg de testostérone, la testostérone en patch de 300µg permet une amélioration de la libido chez la femme ovariectomisée et hystérectomisée (Shifren, Braunstein et al. 2000; Buster, Kingsberg et al. 2005 ; Simon, Braunstein et al. 2005). Cette amélioration s'observe essentiellement chez les femmes de plus de 48ans (Fourcroy 2003). De plus, comparativement au patch délivrant 300µg par jour, le patch à 450µg n'augmente pas significativement plus le désir sexuel (Braunstein, Sundwall et al. 2005).

Les patchs sont plus facilement utilisables mais peuvent être responsables d'une irritation locale (Buster, Kingsberg et al. 2005) en général bénigne ou modérée (Braunstein, Sundwall et al. 2005). Ils permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique (Buster, Kingsberg et al. 2005) et comme les autres formes transdermiques (gels, crèmes), ils permettent de maintenir plus facilement une concentration physiologique en testostérone stable par rapport aux autres formes galéniques (Braunstein 2006).



Figure 19. patch à la testostérone : Intrinsa®.

<http://www.inhousepharmacy.com/womens-hrt/intrinsa.html> consulté le 15 avril 2008

- Les crèmes et les gels

Ils sont responsables de moins d'effets indésirables que les formes orales et intramusculaires. La testostérone en crème s'applique en petite quantité une demi-heure avant l'activité sexuelle sur le clitoris et les petites lèvres afin d'augmenter les sensations. Aux Etats-Unis, il existe le gel : Tostrelle Gel®.

- Les implants sous-cutanés

Les implants sous-cutanés de testostérone sont insérés au niveau de la paroi abdominale conjointement aux implants d'oestradiol. L'administration chez la femme présentant une déficience hormonale provoque une augmentation du taux de ses hormones à des taux supraphysiologiques et conduit à un hirsutisme et un changement de voix (Modelska, Litwack et al. 2004) (Sherwin 2002). Une augmentation de la libido est observée (Sherwin 2002) (par exemple avec des implants combinant 40mg d'oestradiol et 100mg de testostérone (Buster, Kingsberg et al. 2005)).

Les implants sous-cutanés de testostérone ont l'avantage d'être administrés tous les quatre à six mois. Cependant, même les plus petits dosages disponibles sont responsables d'une augmentation supérieure à la normale de la concentration en androgènes plusieurs semaines voir plusieurs mois après l'implantation (Arlt 2007) et ils nécessitent une incision de la peau (Braunstein 2006).

2.4.4.3 injectable

L'injection intramusculaire d'énanthate de testostérone entraîne une augmentation de la concentration en testostérone supérieure à la limite haute des valeurs normales chez la femme pendant plusieurs jours et induit alors une virilisation (Modelska, Litwack et al. 2004). Les esters de testostérone (énanthate, cypionate et esters mixtes) améliorent la sexualité de la femme (Braunstein 2006).

Tableau 7 : Impact des patchs à la testostérone (changés deux fois par semaine) chez les femmes ménopausées chirurgicalement (ovariectomisées et hystérectomisées) souffrant d'une diminution de leur désir sexuel (Basaria and Dobs 2006)

Etudes	Temps du traitement	Nombre de femmes ménopausées	Caractéristique de l'étude	Traitement hormonal substitutif	Posologie	Effet
(Shifren, Braunstein et al. 2000)]	3 fois 12 semaines	75 femmes	Randomisée, double insu, contrôlée par placebo, essai croisé	0.625 mg d'oestrogènes oraux par jour	150 ou 300µg de testostérone ou placebo	Augmentation du désir avec les patchs à 300µg
(Buster, Kingsberg et al. 2005)	24 semaines	533 femmes	Phase III multicentrique, en double insu, en groupe parallèle contrôlée par placebo	Thérapie oestrogénique	300µg de testostérone ou placebo	Augmentation du désir
(Braunstein, Sundwall et al. 2005)	24 semaines	447 femmes	Randomisée, en groupe parallèle, en double insu, contrôlée par placebo	Thérapie oestrogénique	150 ou 300 ou 450µg de testostérone ou placebo	Augmentation du désir avec les patchs à 300 et à 450µg (mais non significativement plus qu'avec les patchs à 300µg)
(Simon, Braunstein et al. 2005)	24 semaines	562 femmes	Randomisée, en groupe parallèle, en double insu, contrôlée par placebo	Thérapie oestrogénique	300µg de testostérone ou placebo	Augmentation du désir

Tableau 8 : Moyens de délivrance de la thérapeutique de remplacement par androgène.

Préparation	Voie d'administration	Caractéristiques
Undécanoate de testostérone, méthyltestostérone	Orale	Demi-vies courtes - Administrations répétées (3 à 5 fois par jour)
Oxandrolone	Orale	Analogue synthétique de la testostérone ne pouvant pas être aromatisé Surveillance du traitement ne pouvant pas reposer sur la mesure de la concentration de la testostérone - Une administration par jour
Implants de testostérone	Sous-cutanée	Longue durée - Induit des taux supraphysiologiques de testostérone même à faible posologie Une insertion tous les 4 à 6 mois
Patchs à la testostérone	Transdermique	A les propriétés pharmacocinétiques les plus favorables par rapport aux différentes préparations Application d'un patch 2 à 3 fois par semaine - Disponible en France (Intrinsa®)
Gel ou crème de testostérone	Transdermique	Effets indésirables seulement localement A appliquer 30 minutes avant l'activité sexuelle
Injection de testostérone (cypionate, énanthate)	Intramusculaire	Induit des taux supraphysiologiques de testostérone Est responsable d'une forte virilisation à la posologie de 150mg. Une administration toutes les 4 semaines
DHEA	Orale	Précurseur stéroïdique ayant des propriétés pharmacocinétiques favorables (une administration / jour)

2.4.5 Combinaison œstrogène/androgène

Différentes études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de la testostérone sur la libido et la fonction sexuelle, mais les résultats restent controversés (Modelska, Litwack et al. 2004). La majorité des études montre que l'addition d'androgènes au traitement oestrogénique permet une augmentation du désir chez la femme ménopausée (Davis, McCloud et al. 1995; Snyder 2001; Sherwin 2002; Nathorst-Boos, Floter et al. 2006; Verit, Yeni et al. 2006; de Paula, Soares et al. 2007; Palacios 2007).

Une étude montre que des femmes ménopausées traitées seulement par testostérone (et non supplémentées par des oestrogènes) ne voient pas leur libido augmentée. Il est donc important, pour que la thérapie androgénique soit efficace, que les hormones oestrogéniques soient également présentes (Barton, Wender et al. 2007).

Des médicaments combinant des œstrogènes estérifiés et de la méthyltestostérone sont disponibles aux Etats-Unis sous deux dosages différents : Estratest (1.25/2.5mg) et Estratest H.S. (0.625mg/1.25mg). Ils sont utilisés afin de traiter les symptômes vasomoteurs de la ménopause qui ne répondent pas à l'administration d'oestrogènes seuls (Braunstein 2006).

Une étude montre que la combinaison de 1.25mg de méthyltestostérone et de 0.625mg d'oestradiol améliore la fonction sexuelle et notamment la libido. D'autres études sont réalisées afin de voir l'impact de la combinaison de 1.25mg d'oestrogènes estérifiés et 2.5mg de méthyltestostérone sur la fonction sexuelle de la femme ménopausée (Fourcroy 2003).

2.4.6 Les effets indésirables de la testostérone

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué régulièrement lors des visites chez le médecin (Braunstein 2006). Les effets indésirables de la thérapeutique de remplacement par la testostérone, pouvant retentir sur la libido, sont les effets esthétiques. En effet, les androgènes induisent une masculinisation : hirsutisme, augmentation de l'aspect huileux du visage, acné, raucité de la voix, nervosité, gain de poids, alopecie, clitoromégalie. Néanmoins, ils sont rares quand l'augmentation supra-physiologique en hormone est évitée (Arlt 2006; Braunstein 2006; Arlt 2007).

Un hirsutisme est noté par certains auteurs (Sherwin 2002) :

- 5% des femmes traitées par la méthyltestostérone (certaines études ne montrant pas de différence avec l'administration d'un placebo)
- 20% des femmes recevant 150mg d'énanthate de testostérone tous les 28 jours en IM alors que moins de 5% des femmes développent cet hirsutisme lorsque les posologies sont diminuées à 75mg
- 5 à 20 % des femmes traitées par pellets d'estrogène et de testostérone

Les formes appliquées localement sur les organes génitaux peuvent être responsables d'une clitoridomégalie, et d'une augmentation de la pilosité génitale (Modelska, Litwack et al. 2004).

D'autres effets indésirables imputables à la testostérone sont notés comme :

- une toxicité hépatique voir des lésions hépatocellulaires lors de l'utilisation de testostérone à haute posologie par voie orale (Modelska, Litwack et al. 2004).
- un changement du profil lipidique par un effet indésirable sur l'effet de premier passage hépatique des androgènes (Basaria and Dobs 2006). Une relation dose d'androgène/diminution du HDL-cholestérol est retrouvée. La méthyltestostérone diminue le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A-1 (Sherwin 2002; Modelska, Litwack et al. 2004). Cependant, les faibles doses de méthyltestostérone retrouvées dans Estratest-TM et Estratest-HS entraînent peu de ces effets indésirables (dysfonctionnement hépatique, virilisation ou modification du profil lipidique) (Modelska, Litwack et al. 2004).
- une modification de la fonction endothéliale et du profil lipidique après administration de testostérone par voie parentérale. Ces modifications peuvent alors être associées à des effets indésirables métaboliques et un risque cardiovasculaire (Modelska, Litwack et al. 2004).
- des céphalées et des affections respiratoires et ORL (Simon, Braunstein et al. 2005).

2.4.7 Contre-indications

Les contre-indications au traitement par testostérone doivent être observées comme une hépatopathie, un hirsutisme, une alopécie ou une acné androgénique (Modelska, Litwack et al. 2004) ainsi que des antécédents de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire (Martin-Du Pan 2007).

Tableau 9 : Contre-indications au remplacement androgénique chez la femme (Modelska, Litwack et al. 2004; Basaria and Dobs 2006; Martin-Du Pan 2007).

Absolue	Relative
Grossesse	Acné modérée
Lactation	Hirsutisme modéré
Acné sévère	Alopécie androgénique
Cancer du sein ou antécédent	Hyperlipidémie
Cancer ou hyperplasie de l'endomètre	Syndrome métabolique
	Maladie hépatique
	Polycythémie

Tableau 10 : Impact des différentes formes galéniques de testostérone sur la libido de la femme.

Etudes	Caractéristique de l'étude	Durée du traitement	Participant	Traitement de base	Traitement supplémentaire	Effet
(van Thiel, Romijn et al. 2005)	Randomisée, en double insu, contrôlée par placebo et en essai croisé	4 mois ou 2 fois 2 mois	85 femmes ménopausées	HRT : conjugaison d'oestrogènes équins 0.625mg + acétate de médroxyprogestérone 5mg par jour	Méthyltestostérone (MT) 2.5mg par jour ou placebo	Augmentation de la concentration en testostérone et du désir
(Barton, Wender et al. 2007)	Phase III randomisée, contrôlée par placebo et en essai croisé	2 fois 4 semaines	150 femmes ménopausées ayant survécu à un cancer	Pas de traitement hormonal substitutif	10 mg par jour de testostérone sous la forme de Vanicream® 2% puis placebo ou inversement	Augmentation de la concentration en testostérone mais pas du désir
(Nathorst-Boos, Floter et al. 2006)]	Randomisée, en double insu et en essai croisé	2 fois 3 mois	53 femmes ménopausées	HRT	10 mg par jour de testostérone en gel	Augmentation de la concentration en testostérone et en DHT et de l'intérêt sexuel
(Miller, Biller et al. 2006)	Randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèle	12 mois	51 femmes avec une insuffisance hypophysaire	Femmes recevant un oestrogénothérapie ou non si elles ont des cycles menstruels réguliers	Patch de testostérone délivrant 300µg par jour ou placebo	Augmentation de la fonction sexuelle
(Davis, McCloud et al. 1995)	Randomisée, en simple insu , contrôlée par placebo, en groupe parallèle	12 mois	34 femmes ménopausées	Implant d'oestradiol 50mg	Implant de testostérone 50mg selon le groupe traité	Augmentation de l'activité sexuelle
(Sherwin and Gelfand 1985)	Randomisée, contrôlée par placebo, en double insu et en essai croisé	2 fois 3 mois (1 mois de placebo entre)	43 femmes ménopausées après chirurgie	Groupe (E) et (E-A) traités par oestrogène Groupe (A) et (P) rien	Groupe (E-A) traité par 150mg de testostérone et groupe (A) par 200mg Groupe (P) : placebo	Augmentation du désir sexuel dans les groupes traités par testostérone

2.5 La DHEA

2.5.1 Indications

La DHEA représente une alternative dans le traitement de l'insuffisance androgénique chez la femme. En effet cette pro-hormone est un précurseur stéroïdique crucial qui est rapidement converti en androgènes (Arlt 2007). Chez les femmes insuffisantes surrénaliennes, la DHEA permet d'élever le taux de testostérone dans les valeurs normales physiologiques et à ainsi un impact positif sur l'intérêt sexuel (Verit, Yeni et al. 2006).

L'amélioration de la libido est donc possible chez des femmes carencées en androgènes. Elle est observée chez des femmes en insuffisance surrénalienne et chez des femmes âgées (Belaisch 2002; Spark 2002; Arlt, Hammer et al. 2006; Martin-Du Pan 2007).

2.5.2 Mécanisme

Chez la femme, l'augmentation de la concentration en DHEAs facilite la production en aval d'androgènes, de testostérone, de dihydrotestostérone, d'androstènedione et de glucuronide d'androstènediol (Spark 2002). L'administration de DHEA chez la femme insuffisante surrénalienne permet donc d'augmenter les taux en androgènes circulants jusqu'à une concentration comprise dans les valeurs normales, et d'atteindre la limite inférieure des taux normaux pour la testostérone et la dihydrotestostérone (Arlt 2007).

Une augmentation des métabolites de la DHEA est observée ce qui suggère que de nombreux tissus cibles possèdent une enzyme qui convertit les précurseurs androgéniques en androgènes actifs et ensuite en métabolites. Ce phénomène montre que la DHEA et ses autres précurseurs androgéniques ont un rôle important dans la fonction sexuelle chez la femme ménopausée et que la concentration en testostérone n'a pas une bonne corrélation avec la fonction sexuelle (Basaria and Dobs 2006).

2.5.3 Etudes

Certaines études ont montré que l'administration de 50mg de DHEA à des femmes présentant une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire à une hypophysectomie, augmentait la libido (Arlt, Callies et al. 1999).

En revanche, un effet positif sur le désir sexuel, chez les femmes ménopausées, n'a pu être observé que chez les femmes de plus de 70 ans (Baulieu 1999).

D'autres études ne rendent pas compte d'une amélioration de la libido après traitement par DHEA (Hunt, Gurnell et al. 2000) (Johannsson, Burman et al. 2002; Lovas, Gebre-Medhin et al. 2003; van Thiel, Romijn et al. 2005).

Tableau 11 : Impact du traitement par DHEA sur la libido chez la femme.

Etudes	Caractéristique de l'étude	Durée du traitement	Participants	Traitement de base	Traitement supplémentaire	Effet
(Arlt, Callies et al. 1999)	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en essai croisé	Deux fois 4 mois (période de 1 mois entre)	24 femmes insuffisantes surrénaliennes (14 IS primaire et 10 IS secondaire)	Certaines femmes (13) sous oestrogénothérapie	50 mg de DHEA ou placebo	Augmentation de la fréquence des pensées sexuelles et de l'intérêt sexuel après un mois de traitement
(Baulieu 1999)	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèle	1 an	70 femmes de 60 à 69 ans et 70 femmes de 70 à 79 ans (de même pour les hommes)	Pas d'hormonothérapie	50 mg de DHEA (prastéron) ou placebo	Augmentation de la libido chez les femmes de plus de 70 ans
(Hunt, Gurnell et al. 2000)	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en essai croisé	Deux fois 3 mois (période de 1 mois entre)	24 femmes (et 15 hommes) souffrant de maladie d'Addison	6 des femmes sous oestrogénothérapie	50 mg de DHEA ou placebo	Pas d'effet bénéfique sur le fonctionnement sexuel
(Johannsson, Burman et al. 2002)]	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèle	6 mois	38 femmes insuffisantes hypophysaires	toutes les femmes sous hormones thyroïdiennes et corticoïdes, 37 sous hormone de croissance, 30 sous oestrogénothérapie	30 mg de DHEA chez les femmes de moins de 45 ans et 20 mg chez celles de plus de 45 ans	Pas d'effet bénéfique sur l'intérêt sexuel
(Lovas, Gebre-Medhin et al. 2003)	Randomisée, multicentriques, à double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèle	9 mois	39 femmes insuffisantes surrénaliennes (32 primaires, 6 secondaires)	Certaines femmes (21) sous oestrogénothérapie	25 mg de DHEA ou placebo	Pas d'effet bénéfique sur le désir sexuel
(van Thiel, Romijn et al. 2005)	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en essai croisé	Deux fois 4 mois (période de 2 mois entre)	16 femmes ménopausées (insuffisance surrénalienne 2 nd aire) (et 15 hommes)	Hormonothérapie	50 mg de DHEA ou placebo	Pas de changement concernant la fonction sexuelle et pas de changement de libido

IS : insuffisance surrénalienne

2.6 Les agonistes de la mélanocortine

2.6.1 Historique

En 1984, l'Arizona team commença la synthèse et la caractérisation biologique de puissants peptides mélanocortiques : le mélanotan I, agent bronzant et le mélanotan II, stimulateur de la fonction sexuelle (Hadley 2005). Le MTII agit au niveau du cerveau en provoquant une réponse sexuelle normale avec un minimum d'effets indésirables (Fourcroy 2003). L'action de ce peptide fut découverte accidentellement alors que le professeur Hadley étudiait son effet et celui de ses analogues sur la pigmentation de la peau chez l'homme. Il testa l'efficacité de ce peptide sur lui-même et se rendit compte qu'il était responsable d'une érection (Hadley 2005). Le mélanotan II fut alors breveté par Palatin Technologies qui développa un de ses métabolites : le PT-141 (Hadley and Dorr 2006).

2.6.2 Généralités

Basée sur les observations que la mélanocortine intervient dans la pigmentation, le contrôle du poids et le comportement sexuel, le MTII a été surnommé « pilule Barbie », pilule faisant bronzer, maigrir tout en stimulant la libido (Hadley 2005). Néanmoins, l'augmentation de la pigmentation de la peau nécessite un traitement prolongé alors que l'amélioration de la fonction sexuelle s'obtient pour une administration aiguë. Une trop forte posologie entraîne des nausées sévères et des vomissements (Hadley 2005). Les essais n'ayant pas été concluants, la firme américaine Palatin développa une molécule plus spécifique : le PT-141. Il diffère du MTII par le remplacement du groupe NH₂ du côté C-terminal par un groupe OH (Hadley and Dorr 2006).

Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

α-Melanotropine (α-MSH)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

Melanotan I (MTI)

Ac-Nle-cyclo[Asp-His-Dphe-Arg-Trp-Lys]-NH₂

Melanotan II (MTII)

Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH

Bremelanotide (PT-141)

Figure 20. Comparaison des séquences primaires de α-MSH avec deux de ses puissants analogues, MTI et MTII, et avec le PT-141. Réalisé par Hadley ME, Peptides 2005 et adapté.

2.6.3 Mécanisme d'action

Le mélanotan est efficace chez la femme et pourrait être utile dans le traitement des dysfonctionnements sexuels de la femme. Il agit au niveau du cerveau. L'administration de MSH directement dans le troisième ventricule du cerveau d'animaux provoque l'activation de leur comportement sexuel. Cela suggère que la mélanocortine a une action sur le système nerveux central dans le contrôle de la fonction sexuelle (Hadley 2005). Contrairement au MTI, le MTII peut agir au niveau du cerveau comme une neurohormone.

Le bremelanotide ou PT-141 est un analogue cyclique synthétique de l' α -MSH ayant une haute affinité pour les récepteurs MC1, MC3 et MC4. Les chercheurs de la firme américaine Palatin suggèrent que le PT-141 agissait en stimulant les récepteurs MCR3 et MCR4 dans le système nerveux central plutôt qu'en agissant directement sur le système vasculaire (Hadley and Dorr 2006).

2.6.4 Etudes

Les observations suggèrent que le PT-141 a la potentialité d'améliorer le désir sexuel (Uckert, Mayer et al. 2006).

2.6.4.1 Dans le modèle animal

Des études précliniques chez des animaux montrent que l'administration de PT-141 chez la femelle augmente son comportement sollicitant envers le mâle (Hadley and Dorr 2006). Chez la rate, la stimulation des récepteurs centraux de la mélanocortine, augmente son comportement sexuel (Morris 2003; Pfaus, Shadiack et al. 2004; Uckert, Mayer et al. 2006).

2.6.4.2 Chez la femme

Une étude montre que chez 32 femmes traitées par le PT-141 et stimulées visuellement par des films érotiques, il y a une augmentation significative du flux vaginal, comparativement à un placebo (Morris 2003). Sa formulation par voie intranasale permet d'éviter le métabolisme de premier passage hépatique. Une étude montre que 67% des femmes consommant du bremelanotide virent leur libido augmenter alors que seulement 22% des femmes sous placebo rapportèrent cet effet (Brown, Blagg et al. 2007).

2.7 Les agonistes dopaminergiques

2.7.1 Médicaments utilisés pour traiter les patients souffrant de la maladie de Parkinson

2.7.1.1 Généralités

Une modification de la libido et de la sexualité (augmentation de la fréquence des rapports sexuels, rêves sexuels, ...) est classique et a été rapportée chez des patients recevant des médicaments dopaminergiques avec une fréquence allant de 1 à 50%. Le traitement dopaminergique de la maladie de Parkinson entraîne parfois une augmentation de la fonction sexuelle et contrecarre les effets négatifs sur la sexualité dus à la maladie (Schapira 2008).

Des études récentes lient l'utilisation d'agonistes dopaminergiques au développement de troubles du contrôle des impulsions. Quelques cas de comportement d'hypersexualité intense (Voon, Thomsen et al. 2007), d'exhibitionnisme, travestisme, pédophilie, zoophilie ont été décrits. Les comportements d'hypersexualité se caractérisent par une augmentation marquée de la fréquence des rapports, une impatience à être satisfait, la sollicitation d'autres partenaires. Ils sont surtout rapportés chez l'homme. Ces comportements peuvent être à l'origine de difficultés sociales ou familiales, en particulier du fait d'attitudes inappropriées avec l'entourage ou en présence d'étrangers.

2.7.1.2 Mécanismes

L'augmentation de la libido est corrélée à une amélioration des fonctions motrices grâce au traitement, à une hypomanie induite par le traitement dopaminergique ou à un rôle propre des médicaments. Le système dopaminergique ayant un rôle dans le contrôle de l'activité locomotrice, l'intégrité de la voie dopaminergique nigrostriatale est donc essentielle pour le comportement physiologique copulatoire (Caruso, Agnello et al. 2004).

Les troubles du contrôle des impulsions sont dépendants de la dose utilisée et régressent à la diminution de posologie ou à l'arrêt du traitement. Ces effets surviennent parfois dans un cadre d'abus médicamenteux. Tous les médicaments dopaminergiques sont concernés comme la lévodopa, le pergolide, la bromocriptine, l'amantadine, la sélégiline, le pramipexole, le ropinirole (Weintraub, Siderowf et al. 2006).

Le pramipexole et le ropinirole sont des agonistes dopaminergiques non ergotés qui ont un tropisme pour les récepteurs D3 trouvés dans le nucleus accumbens et le tubercule olfactif. Or les comportements compulsifs sont associés à une dysfonction de ce striatum ventral. Ceci pourrait expliquer pourquoi les agonistes dopaminergiques qui ont la plus grande affinité pour les récepteurs D3 pourraient plus souvent être mis en cause dans ces troubles (Singh, Kandimala et al. 2007).

2.7.1.3 Etudes

Au cours des dernières années, les publications se sont multipliées pour décrire des comportements d'hypersexualité et de majoration de la libido, sous agonistes dopaminergiques utilisés comme antiparkinsonniens ou dans l'indication du syndrome des jambes sans repos. Il s'agit manifestement d'un effet de classe et aucun agoniste dopaminergique n'apparaît exempt de cet effet indésirable. Néanmoins, l'impact de ses dopaminergiques sur la libido féminine reste peu évalué.

Une étude menée par Weintraub et al, chez 272 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par dopaminergiques, montre que 2.6% des patients (essentiellement des hommes) ont un comportement d'hypersexualité. L'impact des agonistes dopaminergiques sur la fonction sexuelle chez les femmes n'est pas explicité (Weintraub, Siderowf et al. 2006).

Chez 300 patients (dont 106 femmes) traités par pramipexole ou ropinirole, 33 rapportèrent un intérêt sexuel excessif après l'utilisation de ces molécules. Vingt cinq patients (que des hommes) analysèrent ce comportement comme compulsif (Singh, Kandimala et al. 2007).

Enfin, une étude menée chez des femmes, montre que comparativement à l'administration d'un placebo, la prise de 100mg de lévodopa en association avec 25mg de carbidopa (inhibiteur de la décarboxylase), n'améliore pas le désir sexuel (Both, Everaerd et al. 2005).

2.7.1.4 Prise en charge

Différents moyens peuvent être utilisés pour éviter ces comportements compulsifs comme (Voon, Potenza et al. 2007; Mamikonyan, Siderowf et al. 2008) :

- diminuer la posologie d'agoniste dopaminergique, les troubles étant dose-dépendants
- changer d'agoniste dopaminergique. Cependant, les agonistes dopaminergiques étant tous corrélés à une modification de la sexualité, une autre molécule peut être également responsable de troubles du contrôle du comportement

- traiter les troubles comorbides comme la démence, l'anxiété, la dépression, les hypomanies
- impliquer la famille et apporter un support psychologique

Si la patiente est réfractaire ou intolérante au traitement :

- utiliser des antidépresseurs ou des antipsychotiques comme la clozapine pour diminuer les idées obsessionnelles ou pour diminuer la libido
- utiliser des antiandrogènes dans les cas hypersexualité sévère chez l'homme (cyprotérone)
- suivre une thérapie cognitive comportementale
- conseiller la participation à des groupes de parole

2.7.2 Médicaments utilisés pour traiter les femmes atteintes de dysfonctionnement sexuel

L'administration de médicaments dopaminergiques à des patients atteints de la maladie de Parkinson ayant des effets stimulateurs de leur fonction sexuelle (Fourcroy 2003), des recherches se sont portées sur l'utilisation de ces agonistes dopaminergiques dans le traitement des dysfonctions sexuelles féminines. Les deux agonistes dopaminergiques étudiés sont l'apomorphine et le bupropion.

2.7.2.1 L'apomorphine

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique non sélectif développé en tant qu'agent anti-parkinsonien (Fourcroy 2003). Cette molécule agit directement sur les récepteurs D1 mais surtout sur les récepteurs D2 avec une affinité 100 fois supérieure à la dopamine (Caruso, Agnello et al. 2004). L'apomorphine est utilisée dans le traitement de l'impuissance masculine (Uprima®) (Giuliano, Allard et al. 2002).

Chez la femme, encore peu d'études ont été menées. Des études chez l'animal montrent que l'apomorphine permet d'augmenter le flux sanguin vaginal (Brown, Blagg et al. 2007). L'administration de 2 ou 3mg d'apomorphine augmente la libido comparativement à un placebo chez les femmes souffrant de diminution du désir. Cependant, cette augmentation du désir sexuel pourrait être un effet indirect du traitement dépendant de l'amélioration des autres aspects de la fonction sexuelle comme l'excitation, l'orgasme, la satisfaction... (Caruso, Agnello et al. 2004). De même, l'amélioration de la libido par l'apomorphine peut être secondaire au bien être qu'elle procure et à ses effets positifs sur l'humeur (Tellez, Bustamante et al. 2006).

2.7.2.2 Le bupropion

Le bupropion combine un effet d'agoniste dopaminergique, d'antagoniste nicotinique de l'acétylcholine et d'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Ces effets prosexuels seraient attribués en partie à ses propriétés d'agonistes dopaminergiques (Brown, Blagg et al. 2007). Son administration à des patients chez qui le traitement par ISRS a induit des dysfonctions sexuelles, entraîne une amélioration de la libido (Fourcroy 2003).

2.7.3 Les antiprolactiniques

Les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine, le quinagolide et la cabergoline permettent d'inhiber la sécrétion de prolactine en se fixant aux récepteurs dopaminergiques présents à la surface des cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La prolactine ayant un impact négatif sur la libido, l'ajustement de sa concentration à des taux corrects chez des patients

hommes souffrant d'hyperprolactinémie permet de rétablir le désir sexuel. Les études chez les femmes se concentrent sur leur fertilité et la fonction ovarienne et ne permettent pas de faire de conclusions quant à l'impact des antiprolactinémiques sur la libido (Besser, Thorner et al. 1977; Barlier and Jaquet 2006).

2.8 Les agonistes 5-HT1

Deux agonistes 5-HT1 sont actuellement en cours d'étude :

- la flibanserine qui a également des propriétés 5-HT_{2A} antagonistes. C'est lors des essais de ce composé pour le traitement des dépressions que ses effets sur le désir sexuel chez la femme furent découverts.
- le OPC-14523 (Brown, Blagg et al. 2007).

2.9 Les médicaments utilisés notamment pour améliorer l'excitation

2.9.1 Les facilitateurs de l'oxyde nitrique :

2.9.1.1 Les inhibiteurs de la PDE5 (phosphodiesterase de type 5)

Après le succès du sildénafil (Viagra®), du vardénafil (Levitra®) et du tadalafil (Cialis®) dans le traitement des dysfonctions érectiles chez l'homme, l'industrie pharmaceutique s'est intéressée à l'action de ces molécules chez la femme en cherchant si elles étaient susceptibles de pouvoir être utilisées dans le traitement des dysfonctionnements sexuels féminins (Verit, Yeni et al. 2006).

Cependant les études menées ne montrent pas d'effets bénéfiques de ces médicaments sur la libido féminine (Fourcroy 2003). Bien que par leur mécanisme d'action ces molécules provoquent une augmentation de l'engorgement sanguin vaginal (phénomène retrouvé lors de l'excitation), les femmes présentant des dysfonctions sexuelles ne se sentent pas excitées et/ou désireuses sexuellement lorsqu'elles sont stimulées visuellement par des films érotiques (Brown, Blagg et al. 2007). Néanmoins, des études montrent que des femmes ayant des dysfonctionnements sexuels dus à leur traitement par ISRS, et traitées par sildénafil, virent la fréquence de leurs fantasmes augmenter (Modelska and Cummings 2003) ainsi que leur désir sexuel (Rosen and McKenna 2002). Mais, une étude, menée par Kaplan et al, ne montre pas d'amélioration significative de la fonction sexuelle après la prise de sildénafil (Modelska and Cummings 2003).

Ces molécules agissent en inhibant la 5-phosphodiesterase qui contrôle la durée d'action du GMPc qui lui-même permet la relaxation des muscles lisses et l'engorgement sanguin (Brown, Blagg et al. 2007). Il a été trouvé qu'une AMP-spécifique PDE isoenzyme de type 4 (PDE4) est plus abondamment exprimé dans la musculature lisse des organes génitaux de la femme que la PDE5. Les recherches futures pourront se pencher sur l'action de ce composé modulant d'autres voies que celle passant par l'action du GMPc (Uckert, Mayer et al. 2006).

2.8.1.2 Les autres donneurs d'oxyde nitrique :

L'ArginMax est un complément nutritionnel contenant des extraits de ginseng, de ginkgo, de damiana, d'arginine, de vitamines et de minéraux (Fourcroy 2003). Chez la femme préménopausée, la consommation de 6 capsules par jour pendant deux à quatre semaines permet l'augmentation du désir sexuel alors que chez la femme ménopausée les changements dans la fonction sexuelle sont mineurs, le manque d'efficacité de l'ArginMax provenant du

statut hormonal déficient de ces femmes (Brown, Blagg et al. 2007). L'augmentation de la libido paraît dû à la L-Arginine qui sert de précurseur au vasodilatateur NO.

D'autres donneurs d'oxyde nitrique font l'objet de recherches dans le traitement des dysfonctionnements sexuels de la femme :

- NMI-870, donneur de NO, la L-arginine, associé à un antagoniste des récepteurs α 2-adrénergiques, la yohimbine (Brown, Blagg et al. 2007).
- DS1 ou oxyde nitrique de polyéthylènimine, dérivé de l'oxyde nitrique, donneur de NO.

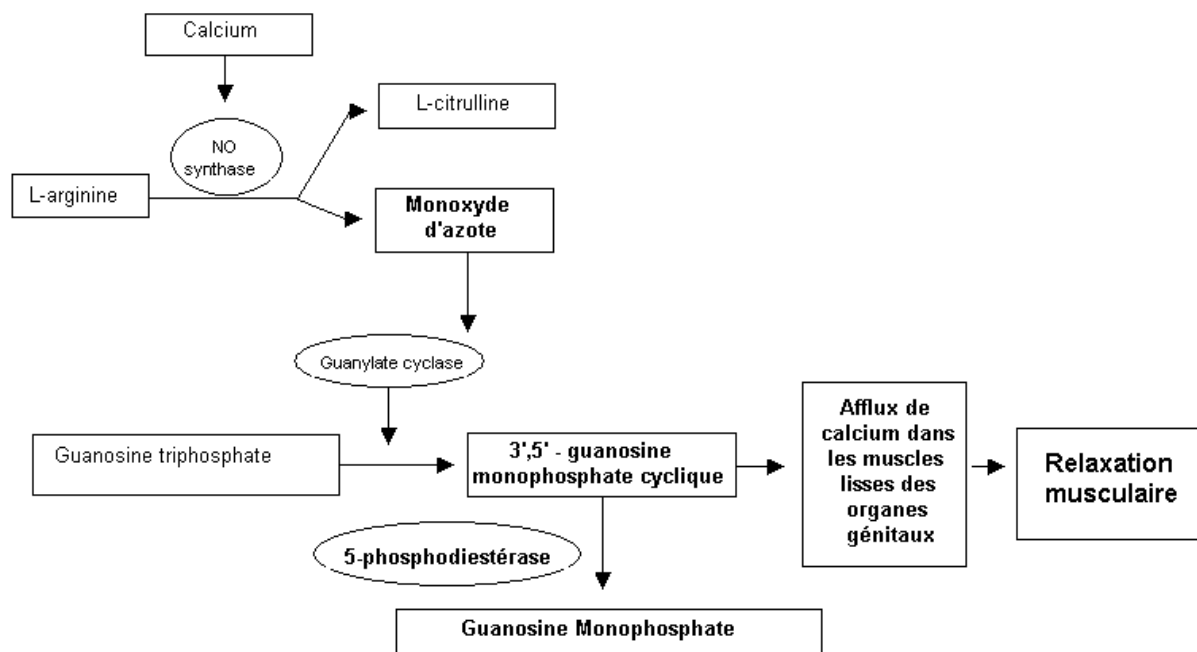


Figure 21. Mécanisme d'action des médicaments facilitant l'action du monoxyde d'azote. Adapté de (Modelska and Cummings 2003).

2.9.2 Autres médicaments

D'autres médicaments susceptibles d'agir sur l'excitation sont en cours d'évaluation :

- les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre ; enzyme dégradant le peptide intestinal vasoactif qui est un des neurotransmetteurs vasoactifs majeurs dans la musculature vaginale et qui a un rôle dans le contrôle du flux sanguin vaginal (Brown, Blagg et al. 2007).
- les agonistes de la prostaglandine E1 ; l'activation des récepteurs de PGE1 et plus précisément les EP2 sont responsables de la relaxation des muscles lisses. Ils augmentent l'AMPC, qui active une protéine kinase qui, elle-même, provoque cette relaxation et une vasodilatation. L'alprostadil est un gel constitué d'analogue synthétique de la PGE1, qui est en cours d'étude (Fourcroy 2003; Verit, Yeni et al. 2006; Brown, Blagg et al. 2007). Il n'y a aucune donnée assez convaincante pour supporter d'autres investigations cliniques de l'utilisation de l'alprostadil dans le traitement de troubles de l'excitation chez la femme (Uckert, Mayer et al. 2006).
- le REC2615, antagoniste des récepteurs α 1-adrénergiques (Brown, Blagg et al. 2007).

- la phentolamine, un antagoniste non sélectif des récepteurs α_1 et α_2 -adrénergiques (Fourcroy 2003; Uckert, Mayer et al. 2006; Brown, Blagg et al. 2007).
- la yohimbine, antagoniste α -adrénergique agissant surtout sur les récepteurs α_2 localisés dans le système nerveux central augmentant ainsi la sécrétion de noradrénaline. Il a été montré que chez les femmes ayant peu de désir sexuel, le taux plasmatique du métabolite majeur de l'adrénaline (3-méthoxy-4-hydroxy-phenylglycol) était diminué. L'administration de yohimbine permet d'élever ce taux mais n'est pas corrélée avec une réponse thérapeutique (Uckert, Mayer et al. 2006).

3^{ème} partie : Exploitation des données de pharmacovigilance

Ce chapitre est consacré à l'exploitation de données recueillies au centre de pharmacovigilance de Nancy. Comme le suggèrent les données de la bibliographie, plusieurs types de médicaments peuvent être responsables de modifications de la libido féminine. Cependant, peu d'études systématiques sont consacrées à l'influence des différentes classes médicamenteuses sur les dysfonctions sexuelles, notamment féminines.

1. Le système français pharmacovigilance

En France, il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) colligeant, identifiant et validant les déclarations d'effets indésirables médicamenteux ou de produits thérapeutiques à usage humain. Ces déclarations sont adressées aux CRPV par les différents professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes) à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux mise au point par l'Afssaps (Lebrun-Vignes 2004).

Les premiers centres de pharmacovigilance furent créés en 1973. La pharmacovigilance fonctionne de manière empirique jusqu'en 1976, date à laquelle un arrêté officialise les structures de la pharmacovigilance. En 1984, la notion d'obligation de déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé est instituée par un décret. Elle s'applique aux médecins, aux chirurgiens-dentistes et aux sages-femmes. Ce n'est qu'en 1995 que cette déclaration obligatoire s'étend aux pharmaciens (Spreux, Baldin et al. 1999).

Doivent être notamment déclarés :

- les effets indésirables graves, effets entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'une hospitalisation, mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une incapacité ou une invalidité permanente, ou provoquant le décès.
- les effets inattendus, effets indésirables non mentionnés dans le Résumé Caractéristique des Produits (Montastruc, Sommet et al. 2006).

Des fiches de déclaration CERFA permettent aux professionnels de la santé de notifier les effets indésirables des médicaments. Ces fiches comprennent plusieurs champs de saisie : les caractéristiques de la personne traitée (identité, âge, poids, taille, genre, facteurs favorisants), les traitements (ensemble des médicaments absorbés, les dates de début et de fin de traitement) et bien entendu l'effet indésirable suspecté (type, gravité, évolution, description).

L'évaluation du lien de causalité entre la prise du médicament et l'apparition de l'effet indésirable est possible grâce à certains critères, chronologiques (délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet rapporté, effet de l'arrêt et de la réadministration du médicament) et sémiologiques (facteurs favorisants, éléments cliniques ou biologiques, autres étiologies non médicamenteuses associées et examens complémentaires spécifiques réalisés). Le score d'imputabilité intrinsèque pour chaque médicament est calculé en croisant les scores chronologiques (C) et sémiologiques (S). Cinq scores d'imputabilité allant de I0 (médicament non en cause) à I4 (imputabilité du médicament très vraisemblable) sont possibles (Begaud, Evreux et al. 1985). Les notifications comportant des médicaments ayant un score

d'imputabilité au moins égal à I1 (imputabilité douteuse) sont retenues et enregistrées dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance.

L'imputabilité extrinsèque est établie par les CRPV à partir d'ouvrages de référence. Elle repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables similaires attribués à un médicament donné. Elle permet de renforcer le lien de causalité et qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu du médicament (B0 : effet indésirable jamais mentionné antérieurement à B3 : effet notoire, largement décrit).

2. Dysfonctions sexuelles

Dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, 321 185 cas d'effets indésirables (dont 175 290 chez la femme) furent notifiés entre 1984 et le 1^{er} février 2008. Concernant les dysfonctions sexuelles, la date de première notification est le 21/02/1986 dans le cas d'une médication entraînant une augmentation de la libido et la dernière le 28/01/2008 dans le cas d'une médication responsable d'une diminution du désir sexuel. Les dysfonctions sexuelles sont retrouvées dans 1200 cas mais seulement chez 107 femmes. Chez celles-ci, 11 cas ne sont pas retenus dans notre étude des dysfonctions sexuelles, 9 femmes ayant comme effet indésirable une stérilité et 3 cas étant probablement mal notifiés puisque l'effet inattendu était un problème d'éjaculation. L'âge moyen des femmes touchées par ces dysfonctionnements est de 45 ans, avec des extrêmes allant de 14 ans à 88 ans.

Il existe une inégalité géographique, les effets indésirables de type dysfonctions sexuelles ont été notifiés en plus grande partie dans les centres régionaux de pharmacovigilance de Marseille, Montpellier, Toulouse (10,4%), Bordeaux, Paris (9,4%) puis Lyon (8,3%).

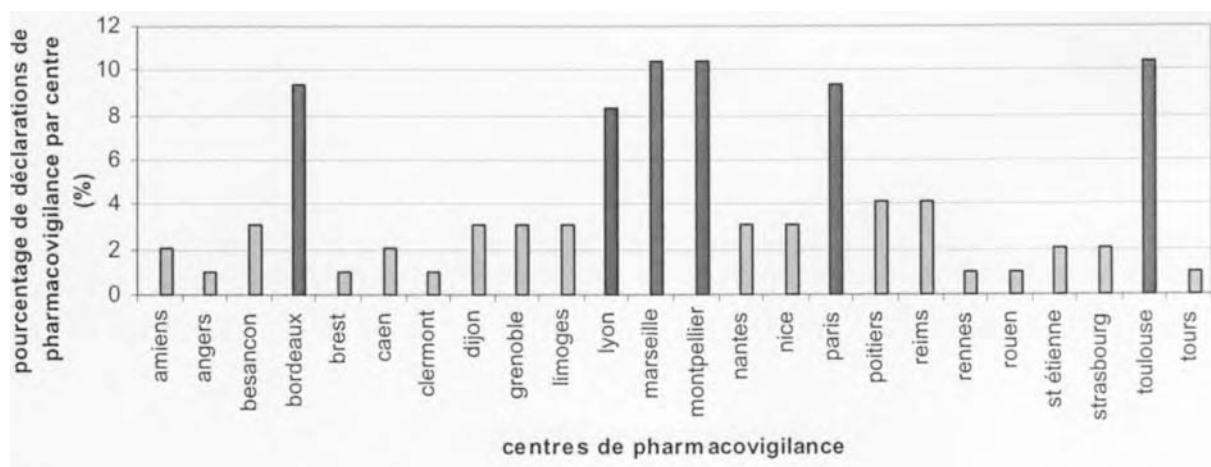


Figure 22. Pourcentage de déclarations d'effets indésirables médicamenteux sur la fonction sexuelle féminine par centre régional de pharmacovigilance.

Quatre vingt dix neuf dysfonctions sexuelles ont été notifiées en tant qu'effets indésirables de médicaments chez 96 femmes, 3 des femmes souffrant de deux types de dysfonctionnements simultanément (anorgasmie et diminution de la libido). L'étude plus précise de la population et des troubles rapportés montre que l'âge moyen des femmes affectées est de 44 ans (de 14 à 88 ans). Chez les 72 femmes ayant une modification de leur libido, 62 virent leur libido diminuer alors que 10 constatèrent une augmentation. Dans 28 cas, des antécédents ont été notifiés. Aucun antécédent ne fut rapporté pour les femmes souffrant d'une augmentation de la libido.

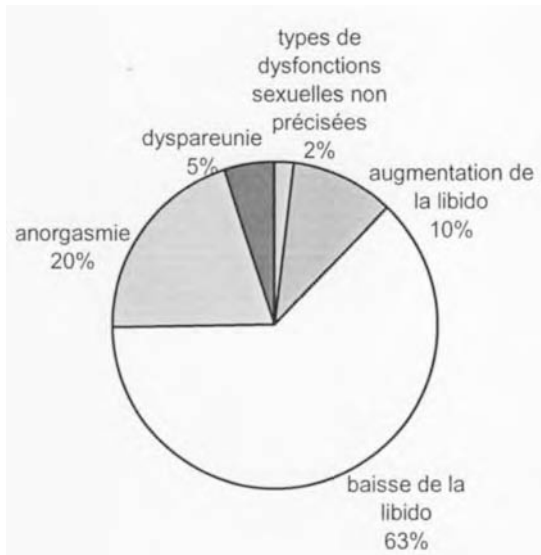


Figure 23. Types de dysfonctions sexuelles notifiées

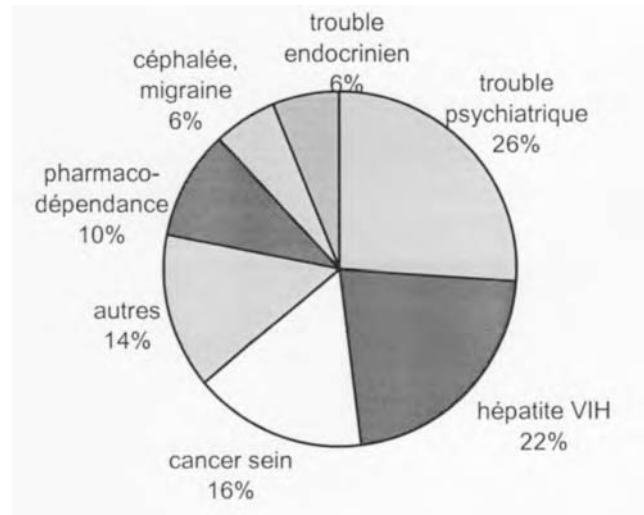


Figure 24. Antécédents médicaux notés chez des femmes souffrant d'une dysfonction sexuelle (50 types d'antécédents chez 34 femmes).

D'autres effets indésirables sont retrouvés de façon simultanée.

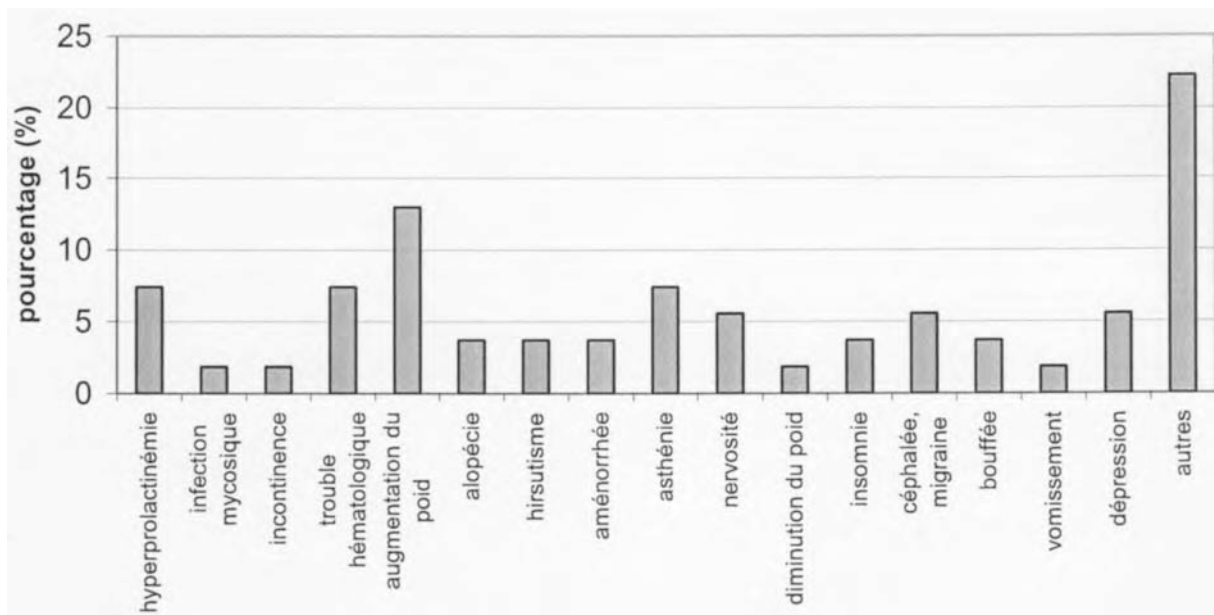


Figure 25. Autres types d'effets indésirables retrouvés concomitamment avec les dysfonctions sexuelles provoquées par des médicaments (54 autres effets indésirables retrouvés chez 36 femmes).

Ces effets indésirables peuvent retentir indirectement sur la fonction sexuelle et notamment sur la libido :

- l'augmentation du poids, l'hirsutisme ou l'alopécie entraînent une dévalorisation de l'image corporelle.
- l'asthénie, les céphalées, la dépression, la nervosité sont autant de facteurs confondants.
- enfin, les troubles endocrinologiques comme l'hyperprolactinémie sont parfois associés à une baisse de la libido.

Des antécédents médico-chirurgicaux sont retrouvés chez 34 femmes. Ils peuvent tous être considérés comme facteurs de dysfonctions sexuelles.

Dans 47% des cas, l'évolution de l'état de la patiente est une guérison sans séquelle (GSS), dans 33% des cas le sujet n'est encore pas rétabli (NRPI) lors de la déclaration de pharmacovigilance, dans 18% des cas l'évolution est inconnue (inc) et chez 2% des femmes, l'évolution n'a pas été précisée (?).

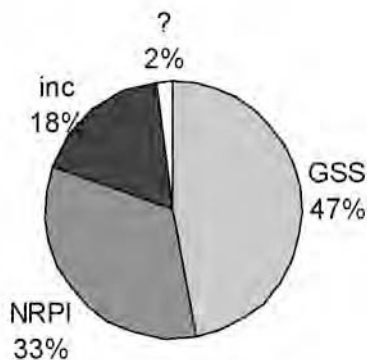


Figure 26. Evolution de l'état de la patiente

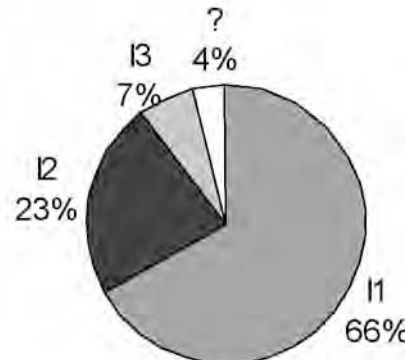


Figure 27. Types d'imputabilité retrouvés

Cent trente huit médicaments sont mis en cause. L'imputabilité des médicaments dans l'effet indésirable est en général douteuse (I1 : 66%), parfois possible (I2 : 23%), rarement probable (I3 : 7%) mais jamais certaine (I4). Dans 5 cas (? : 4%), elle n'est pas précisée.

3. Les médicaments responsables

Quatre vingt seize médicaments sont impliqués dans une modification de la libido féminine. Les antidépresseurs (20%) font partie de la classe médicamenteuse la plus notifiée comme responsable de modification de la libido, suivis par les antiviraux (14%), les hormones (9%), les antihypertenseurs et les anxiolytiques (7%). Les autres médications citées sont les anti-androgènes et antioestrogènes, les neuroleptiques, les antiépileptiques et anticonvulsivants, les anticancéreux, les antiparkinsoniens, et les anti-infectieux. Dans les antidépresseurs, les ISRS sont les plus cités (84%).

Dans un cas, l'effet indésirable (perte totale du désir) fut qualifié de grave car il entraîna des problèmes importants dans un couple, le traitement (Imatinib administré pour traiter une leucémie) ne pouvant être arrêté et les effets ne régressant pas à la diminution de posologie. Cet effet médicalement significatif fut alors rapporté au laboratoire par le notificateur.

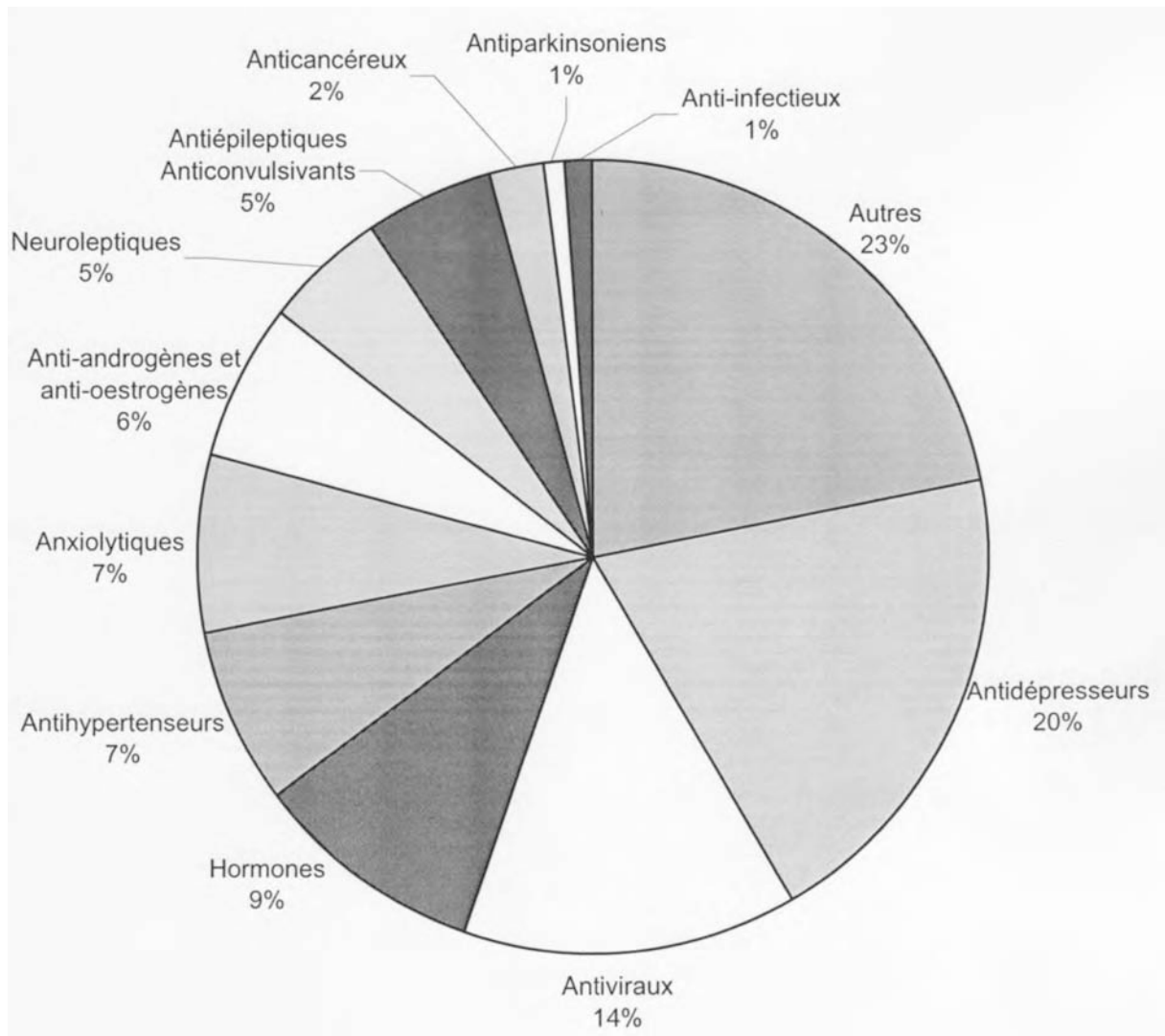


Figure 28. Classes de médicaments impliquées dans une modification de la libido

Tableau 12 : Résumé des médicaments les plus suspectés dans la modification de la libido (96 médicaments chez 72 femmes).

Classes pharmacologiques	Médicaments	Pourcentage dans chaque classe (%)	Nombre de médicaments par classe
Antidépresseur	ISRS	84	16
	divers	11	2
	imipraminiques	5	1
Antiviraux	interférons	38	5
	traitement du VIH	38	5
	ribavirine	23	3
Hormone	THS	44	4
	contraceptifs oestroprogestatifs	33	3
	progestatifs en implant sous cutané	22	2
Antihypertenseur	béta-bloquants	57	4
	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	29	2
	diurétiques	14	1
Anxiolytique	benzodiazépines	86	6
	hydroxyzine	14	1
Anti-androgène et anti-oestrogène	agonistes de la LH-RH	33	2
	inhibiteurs de l'aromatase	33	2
	anti-gonadotropes	17	1
	tamoxifène	17	1
Neuroleptique	typiques	80	4
	atypiques	20	1
Antiépileptique, anticonvulsivant	benzodiazépines	20	1
	barbituriques	20	1
	acide valproïque	20	1
	tégrétol	20	1
	prégabaline	20	1
Anticancéreux	imatinib	50	1
	méthotrexate	50	1
Antiparkinsonien	parlodel	100	1
Anti-infectieux	sulfamides	100	1
Autres	méthadone	19	4
	anesthésique	10	2
	antalgiques	10	2
	amphétamine	5	1
	anticholinergiques	5	1
	anti-ischémiques	5	1
	antimigraineux	5	1
	biphosphonates	5	1
	bupropion	5	1
	calcium	5	1
	varénicline	5	1
	euphytose	5	1
	hypolipémiants	5	1
	inhibiteur du TNF-alpha	5	1
	inhibiteurs des bouffées de chaleur	5	1
	vaccin	5	1

Sur ces 96 médicaments, 62 ont un score d'imputabilité I1 (65%), 27 un score d'imputabilité I2 (28%) et 7 un score d'imputabilité I3 (7%)

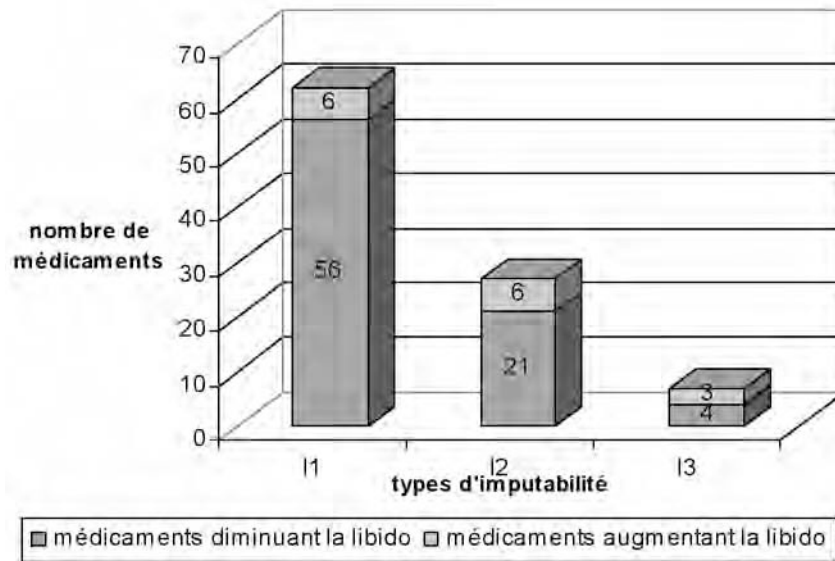


Figure 29. Scores d'imputabilité des médicaments suspectés

Concernant la médication associée, les anxiolytiques représentent la classe médicamenteuse la plus retrouvée (18%), suivis par les antiviraux (13%), les antihypertenseurs et les antidépresseurs (11%).

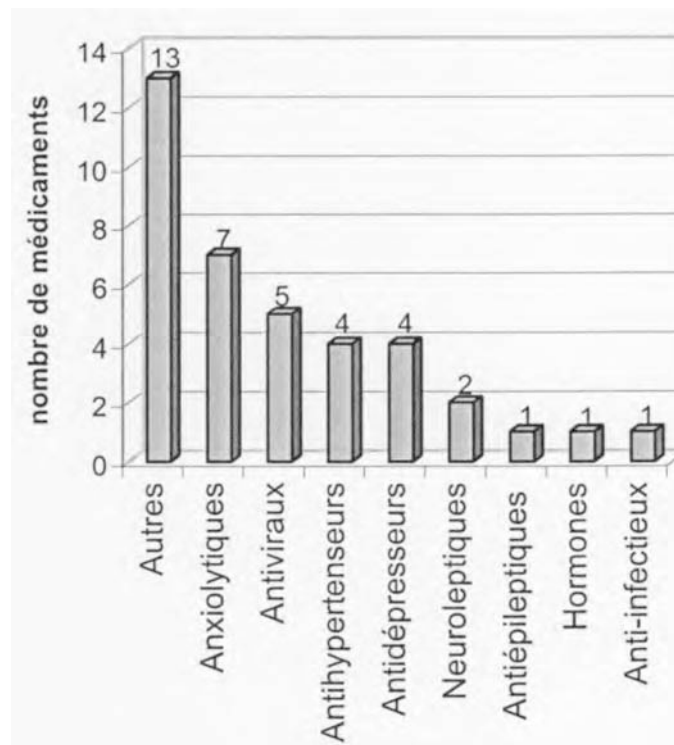


Figure 30. Co-médication associée aux médicaments suspectés être responsables d'une modification de la libido (chez 19 femmes).

3.1 Augmentation de la libido

Concernant l'augmentation de la libido, 15 médicaments sont impliqués, chez 10 femmes. Les classes de médicaments les plus susceptibles d'induire une augmentation de la libido correspondent aux antidépresseurs et aux neuroleptiques (13%) puis apparaissent les anxiolytiques (7%).

Tableau 13 : Résumé des médicaments suspectés induire une augmentation de la libido (15 médicaments chez 10 femmes).

Classes pharmacologiques	Médicaments	Nombre de médicaments
Antidépresseurs	ISRS	2
Neuroleptiques	typiques	1
	atypiques	1
Anxiolytiques	benzodiazépines	1
Autres	anesthésiques	2
	antalgiques	2
	amphétamines	1
	anticholinergiques	1
	anti-ischémiques	1
	biphosphonates	1
	calcium	1
	euphytose	1

Dans la catégorie libellée « augmentation de la libido » certains cas ne correspondent pas exactement à une majoration du désir. Des cas typiques sont retrouvés :

- Chez une patiente de 77 ans, une thérapeutique constituée d'acide alendronique (Fosamax®), calcium (Calcidose®) et dextropropoxyphène plus paracétamol (Di-antalvic®) entraîna une apparition de pensées amoureuses récurrentes, obsessionnelles et une majoration de la libido qui régressèrent en 48h après arrêt de ces médicaments.
- Dans une maison de retraite, une femme de 88 ans traitée par donépézil (Aricept®) présenta des troubles de la libido, importunant les résidents masculins. L'arrêt de cet anticholinestérasique fut accompagné d'une régression de ces symptômes en 48h et lors de la réintroduction de ce médicament, la même symptomatologie réapparut.

D'autres cas sont également classés dans cette catégorie :

- Le fenfluramine (Pondéral®, amphétaminique) et l'oxazépam (Séresta®, benzodiazépine) furent administrés dans des cas de tentatives de soumissions médicamenteuses.
- Une patiente de 26 ans chez qui du propofol (Diprivan®), fentanyl et de midazolam (Hypnovel®) ont été administrés, s'est plainte d'avoir subi des attouchements sexuels en salle de réveil alors que cela ne pouvait être possible.
- Une patiente de 46 ans présenta des bâillements répétitifs accompagnés d'une sensation d'orgasme après l'introduction de paroxétine (Déroxat, ISRS). Les symptômes disparurent à l'arrêt du traitement.

Les antidépresseurs font partie de la classe médicamenteuse la plus utilisée concomitamment (44%) suivie par les anxiolytiques (22%).

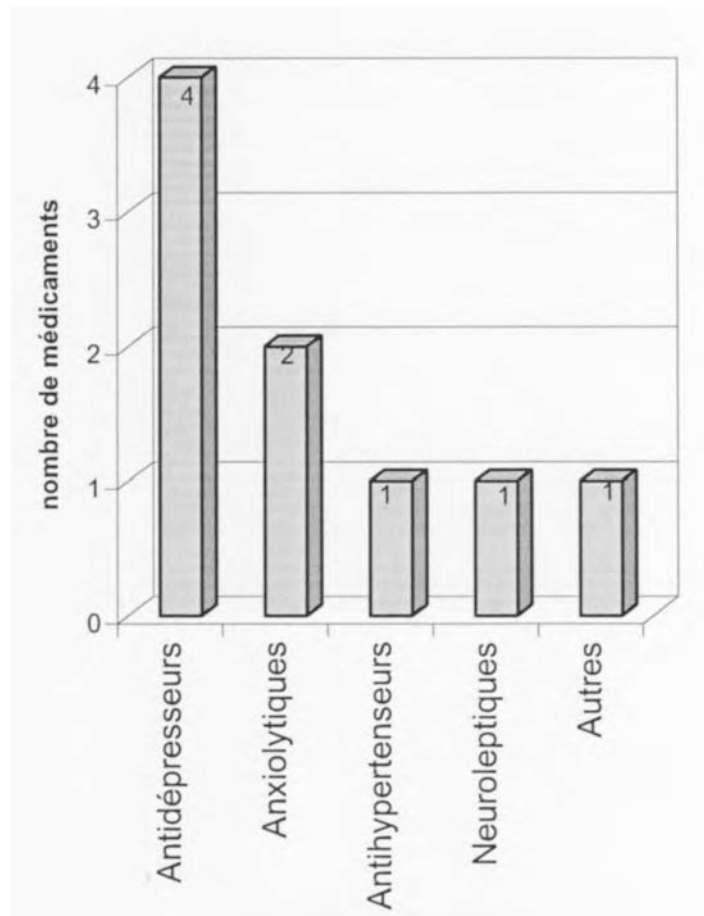


Figure 31. Co-médications avec le traitement suspecté induire une augmentation de la libido (chez 4 femmes).

3.2 Diminution de la libido

Quatre vingt un médicaments sont impliqués dans la baisse de la libido chez 62 femmes. La classe médicamenteuse le plus souvent mise en cause dans la diminution du désir correspond aux antidépresseurs (22%) suivie par les antiviraux (16%), les hormones (11%) puis les antihypertenseurs (9%).

Les autres classes thérapeutiques impliquées sont les anxiolytiques, les anti-androgènes et anti-oestrogènes, les antiépileptiques et anticonvulsivants, les neuroleptiques, les anticancéreux, les antiparkinsoniens et les anti-infectieux. Les médicaments les plus souvent associés au médicament suspecté avoir induit une diminution du désir sont les anxiolytiques et les antiviraux (17%).

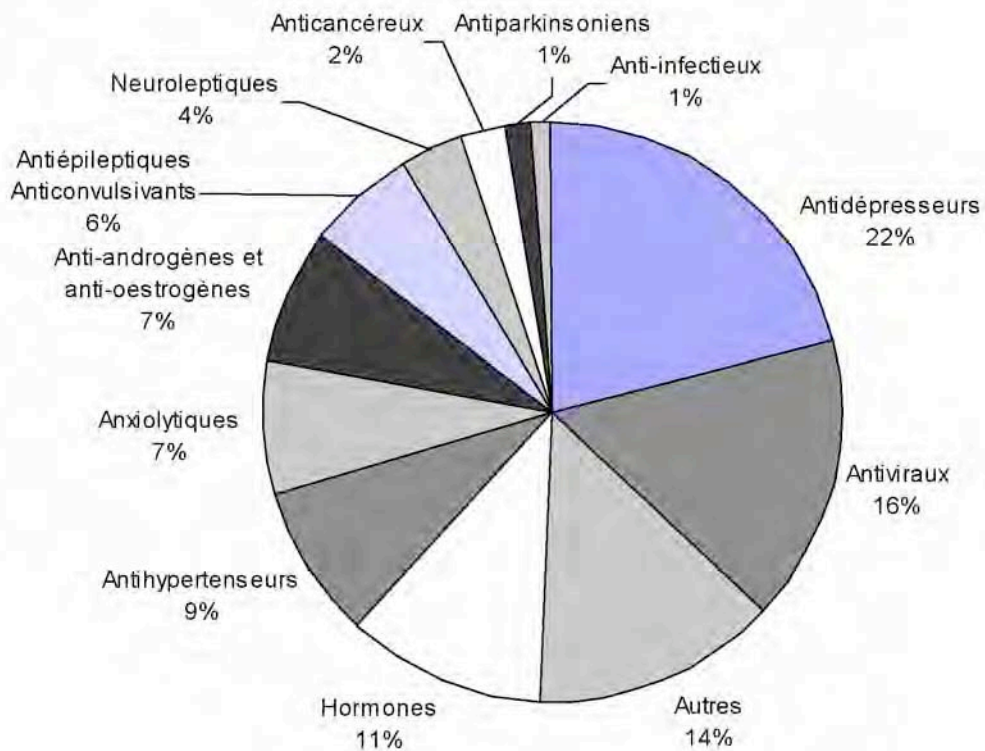


Figure 32. Classes de médicaments suspectées être impliquées dans une baisse de la libido.

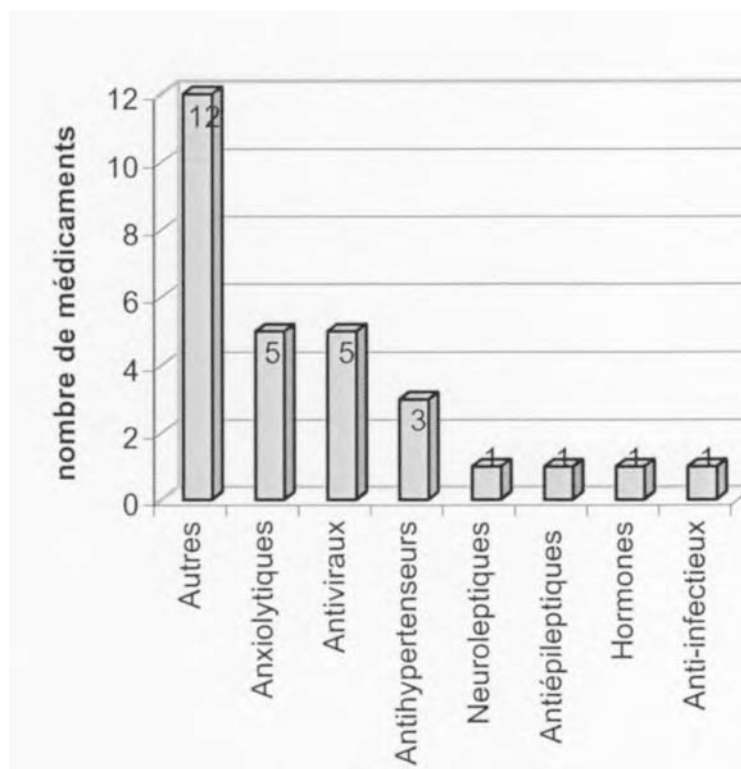


Figure 33. Co-médications associées au traitement suspecté induire une baisse de la libido (chez 15 femmes).

Tableau 13 : Résumé des médicaments suspectés être responsables d'une diminution de la libido (81 médicaments chez 62 femmes).

Classes pharmacologiques	Médicaments	Pourcentage dans chaque classe (%)	Nombre de médicaments par classe
Antidépresseurs	ISRS	82	14
	divers	12	2
	imipraminiques	6	1
Antiviraux	interférons	38	5
	traitement du VIH	38	5
	ribavirine	23	3
Hormones	THS	44	4
	contraceptifs oestroprogestatifs	33	3
	progestatifs en implant sous cutané	22	2
Antihypertenseurs	béta-bloquants	57	4
	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	29	2
	diurétiques	14	1
Anxiolytiques	benzodiazépines	83	5
	hydroxyzine	17	1
Anti-androgènes et anti-oestrogènes	agonistes de la LH-RH	33	2
	inhibiteurs de l'aromatase	33	2
	anti-gonadotropes	17	1
	tamoxifène	17	1
Antiépileptiques, anticonvulsivants	benzodiazépines	20	1
	barbituriques	20	1
	acide valproïque	20	1
	tégrétol	20	1
	prégabaline	20	1
Neuroleptiques	typiques	100	1
Anticancéreux	imatinib	50	1
	méthotrexate	50	1
Anti-infectieux	sulfamides	100	1
Antiparkinsoniens	parlodel	100	1
Autres	méthadone	36	4
	antimigraineux	9	1
	bupropion	9	1
	varénicline (champix®)	9	1
	hypolipémiants	9	1
	inhibiteur du TNF-alpha	9	1
	inhibiteurs des bouffées de chaleur	9	1
	vaccin	9	1

4. Conclusion

L'analyse des données des CRPV, montre que l'incidence des dysfonctions sexuelles paraît modeste. Elle repose cependant sur la notification spontanée, qui sous estime l'incidence des effets indésirables. En effet, elle nécessite que le notificateur ait identifié un effet indésirable, pour peu qu'il soit signalé, qu'il ait fait le lien entre la prise d'un médicament et la survenue de l'effet, et, qu'il ait signalé cet effet à un CRPV. Il y a vraisemblablement une sous-notification importante, le mode de surveillance étant basé sur le volontariat des professionnels de santé, tout comme la propension des patientes à signaler ce trouble à son praticien. De plus le taux de notification diminue avec le temps, la banalité d'un effet indésirable suspecté incitant peu à le déclarer.

Les classes médicamenteuses trouvées comme responsables de modification de la libido sont celles classiquement citées dans la littérature. Peu de données existent en revanche sur les interférons et les médicaments utilisés pour traiter le VIH.

Enfin, la validation d'un diagnostic de modification de la libido iatrogène reste difficile. Dans notre étude seulement 7 médicaments (7%) ont un score d'imputabilité haut. Des facteurs de risque sont retrouvés comme les troubles psychiatriques. Enfin, dans la plupart des cas, l'effet indésirable n'est pas grave et l'évolution se fait sans séquelles.

Conclusion générale

Les médicaments apparaissent, au vu des données de pharmacovigilance (notification spontanée), rarement impliqués dans une modification de la libido chez la femme. Seulement 11% des cas de notification concernant les dysfonctionnements sexuels sont retrouvés chez la femme, soit 0,06% des cas sur la totalité des déclarations concernant les femmes ou 0,03% sur la totalité des déclarations spontanées hommes et femmes confondus.

Pourtant, de nombreuses classes médicamenteuses très prescrites ont une influence sur la libido féminine, et provoquent une baisse du désir sexuel :

- Les psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques)
- Les hormonothérapies (contraceptifs, anti-androgènes et anti-oestrogènes)
- Les antiépileptiques, antihypertenseurs, cytostatiques, immunodépresseurs, opioïdes, antihistaminiques et corticoïdes.

En revanche, certains ISRS et antiparkinsoniens dopaminergiques peuvent exacerber la libido de certaines femmes.

Dans certaines situations, en général après ovariectomie ou chez les insuffisantes surrénaliennes, une amélioration de leur libido peut être recherchée chez certaines patientes par la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux : certaines hormones sont alors utilisées comme l'hormonothérapie substitutive (tibolone, testostérone, DHEA). Des études sont toujours en cours pour évaluer l'impact des agonistes de la mélanocortine, des agonistes 5-HT₁, et de certains agonistes dopaminergiques comme traitement des troubles du désir sexuel. Des aphrodisiaques restent parfois utilisés mais leur efficacité reste subjective. Certaines substances illicites sont parfois administrées à l'insu d'une personne à visée de soumission chimique.

Les données bibliographiques soulignent essentiellement le rôle des antidépresseurs, notamment des ISRS, et des antipsychotiques atypiques dans une baisse de la libido féminine. Cependant, il est important de ne pas confondre les signes de la pathologie traitée avec ceux induits par le traitement, la dépression et la schizophrénie étant inducteurs d'une diminution du désir (biais protopathique). En effet, il est difficile de faire la distinction entre les dysfonctionnements inhérents à une maladie et ceux induits par son traitement.

De plus, bien qu'aujourd'hui la presse et les émissions télévisées évoquent plus librement la sexualité, certaines femmes restent réservées à cet égard, n'osant pas se confier à leur médecin et parler de leurs problèmes de couples. Ceci peut rendre compte du faible nombre de notifications de dysfonctionnements sexuels féminins iatrogènes notifiés au système de pharmacovigilance.

De nombreux facteurs psychologiques, organiques et environnementaux influent sur la libido féminine. Le médicament reste malheureusement le dernier facteur pris en compte dans une enquête étiologique d'une baisse de libido, en dehors d'un lien de temporalité évident. Le pharmacien et le médecin ne devront donc pas méconnaître la responsabilité d'un médicament éventuellement responsable d'une dysfonction sexuelle, celle-ci entraînant une souffrance psychologique et une baisse de confiance en soi, pouvant entraîner à terme, une mauvaise compliance voire un refus de la médication, sans compter les problèmes de couple induits.

Si une patiente traitée par un médicament connu pour engendrer des dysfonctionnements sexuels ne se plaint pas d'une diminution de sa libido, il reste légitime pour les professionnels de santé d'aborder en colloque singulier le sujet. Si elle est gênée pour en parler, l'utilisation de questionnaires peut s'avérer contributive.

Il est donc important de bien connaître la physiologie de la libido féminine et des facteurs iatrogènes susceptibles de la modifier afin de pouvoir dépister d'éventuels effets indésirables de ce type. Une fois le médicament responsable identifié, une prise en charge pourra alors être mise en place. Suivant le rapport bénéfice-risque, le médicament sera alors évité (si cela est possible), une co-médication tentée et/ou une prise en charge psychologique établie.

Les médecins et les pharmaciens sont les interlocuteurs privilégiés des patientes et doivent rester à leur écoute pour que d'éventuelles dysfonctions sexuelles induites par les médicaments ou par des facteurs organiques, environnementaux ou psychologiques, soient prises en compte et que des solutions adaptées soient trouvées.

Références bibliographiques

- Abramowitz, M. Z. (2004). "GHB and date rape." Br J Psychiatry **185**: 176-7.
- Abs, R., J. Verhelst, et al. (2000). "Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids." J Clin Endocrinol Metab **85**(6): 2215-22.
- Albertazzi, P., R. Di Micco, et al. (1998). "Tibolone: a review." Maturitas **30**(3): 295-305.
- Albertazzi, P., V. Natale, et al. (2000). "The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study." Maturitas **36**(3): 223-9.
- Albou, P. (2006). "[Medical mythology and etymologies]." Hist Sci Med **40**(3): 273-82.
- Anastasiadis, A. G., L. Salomon, et al. (2002). "Female sexual dysfunction: state of the art." Curr Urol Rep **3**(6): 484-91.
- Anderson-Hunt, M. and L. Dennerstein (1995). "Oxytocin and female sexuality." Gynecol Obstet Invest **40**(4): 217-21.
- Arcos, B. (2004). "Female sexual function and response." J Am Osteopath Assoc **104**(1 Suppl 1): S16-20.
- Arlt, W. (2006). "Androgen therapy in women." Eur J Endocrinol **154**(1): 1-11.
- Arlt, W. (2007). "Androgen replacement in women." Ann Endocrinol (Paris) **68**(4): 251-7.
- Arlt, W., F. Callies, et al. (1999). "Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency." N Engl J Med **341**(14): 1013-20.
- Arlt, W., F. Hammer, et al. (2006). "Dissociation of serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in septic shock." J Clin Endocrinol Metab **91**(7): 2548-54.
- Ashton, A. K., K. Ahrens, et al. (2000). "Antidepressant-induced sexual dysfunction and Ginkgo Biloba." Am J Psychiatry **157**(5): 836-7.
- Bailie, G. R., S. J. Elder, et al. (2007). "Sexual dysfunction in dialysis patients treated with antihypertensive or antidepressive medications: results from the DOPPS." Nephrol Dial Transplant **22**(4): 1163-70.
- Baldwin, D. S. (2001). "Depression and sexual dysfunction." Br Med Bull **57**: 81-99.
- Baldwin, D. S. (2003). "Recurrent brief depression--more investigations in clinical samples are now required." Psychol Med **33**(3): 383-6.
- Balon, R. (2007). "Is medicalization and dichotomization of sexology the answer? A commentary." J Sex Marital Ther **33**(5): 405-9.
- Bancroft, J. (2005). "The endocrinology of sexual arousal." J Endocrinol **186**(3): 411-27.
- Barbeau, G. (1980). "[Sexuality and medication in the elderly]." Sante Ment Que **5**(2): 137-46.
- Barlier, A. and P. Jaquet (2006). "Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia." Eur J Endocrinol **154**(2): 187-95.
- Barnard-Jones, K. (1973). "A study of two forms of contraception in general practice." J R Coll Gen Pract **23**(134): 658-62.
- Barnhart, K. T., I. Furman, et al. (1997). "Changes in the menstrual bleeding of users of a subdermal contraceptive implant of norgestrel acetate (Uniplant) do not influence sexual frequency, sexual desire, or sexual enjoyment." Fertil Steril **67**(2): 244-9.
- Barton, D. L., D. B. Wender, et al. (2007). "Randomized controlled trial to evaluate transdermal testosterone in female cancer survivors with decreased libido; North Central Cancer Treatment Group protocol N02C3." J Natl Cancer Inst **99**(9): 672-9.
- Basaria, S. and A. S. Dobs (2006). "Clinical review: Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women." J Clin Endocrinol Metab **91**(12): 4743-52.
- Basson, R. (2001). "Human sex-response cycles." J Sex Marital Ther **27**(1): 33-43.

- Basson, R. (2005). "The optimal discipline for assessing and managing pain during sex." Arch Sex Behav **34**(1): 23-4, 57-61; author reply 63-7.
- Basson, R., S. Althof, et al. (2004). "Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women." J Sex Med **1**(1): 24-34.
- Basson, R., J. Berman, et al. (2000). "Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications." J Urol **163**(3): 888-93.
- Basson, R., L. A. Brotto, et al. (2005). "Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal." J Sex Med **2**(3): 291-300.
- Basson, R., S. Leiblum, et al. (2004). "Revised definitions of women's sexual dysfunction." J Sex Med **1**(1): 40-8.
- Baulieu, E. E. (1999). "Neuroactive neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulphate." Acta Paediatr Suppl **88**(433): 78-80.
- Begaud, B., J. C. Evreux, et al. (1985). "[Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]." Therapie **40**(2): 111-8.
- Belaisch, J. (2002). "[DHEA: desire and resistance]." Gynecol Obstet Fertil **30**(12): 961-9.
- Berman, J. R. and J. Bassuk (2002). "Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction." World J Urol **20**(2): 111-8.
- Besser, G. M., M. O. Thorner, et al. (1977). "Absence of uterine neoplasia in patients on bromocriptine." Br Med J **2**(6091): 868.
- Bhasin, S., P. Enzlin, et al. (2007). "Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders." Lancet **369**(9561): 597-611.
- Bogani, P., F. Simonini, et al. (2006). "Lepidium meyenii (Maca) does not exert direct androgenic activities." J Ethnopharmacol **104**(3): 415-7.
- Both, S., W. Everaerd, et al. (2005). "Effect of a single dose of levodopa on sexual response in men and women." Neuropsychopharmacology **30**(1): 173-83.
- Boyarsky, B. K., W. Haque, et al. (1999). "Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine." Depress Anxiety **9**(4): 175-9.
- Brache, V., A. Faundes, et al. (2002). "Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials." Contraception **65**(1): 63-74.
- Braunstein, G. D. (2006). "Androgen insufficiency in women." Growth Horm IGF Res **16** Suppl A: S109-17.
- Braunstein, G. D., D. A. Sundwall, et al. (2005). "Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial." Arch Intern Med **165**(14): 1582-9.
- Brill, M. (2004). "Antidepressants and sexual dysfunction." Fertil Steril **81** Suppl 2: 35-40; quiz 57-60.
- Brown, A. D., J. Blagg, et al. (2007). "Designing drugs for the treatment of female sexual dysfunction." Drug Discov Today **12**(17-18): 757-66.
- Burg, M. A., K. Fraser, et al. (2006). "Treatment of menopausal symptoms in family medicine settings following the Women's Health Initiative findings." J Am Board Fam Med **19**(2): 122-31.
- Burger, H. G. (2001). "Physiological principles of endocrine replacement: estrogen." Horm Res **56** Suppl 1: 82-5.
- Buster, J. E., S. A. Kingsberg, et al. (2005). "Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial." Obstet Gynecol **105**(5 Pt 1): 944-52.
- Butcher, J. (1999). "ABC of sexual health: female sexual problems I: loss of desire-what about the fun?" BMJ **318**(7175): 41-3.
- Butcher, J. (1999). "ABC of sexual health: female sexual problems II: sexual pain and sexual fears." BMJ **318**(7176): 110-2.

- Byerly, M. J., P. A. Nakonezny, et al. (2006). "Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine." *Schizophr Res* **86**(1-3): 244-50.
- Carranza-Lira, S., A. L. Gooch, et al. (2007). "Climacteric symptom control after the addition of low-dose esterified conjugated estrogens to raloxifene standard doses." *Int J Fertil Womens Med* **52**(2-3): 93-6.
- Caruso, S., C. Agnello, et al. (2004). "Placebo-controlled study on efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder." *Urology* **63**(5): 955-9.
- Caruso, S., C. Agnello, et al. (2004). "Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene." *Contraception* **69**(3): 237-40.
- Caruso, S., C. Agnello, et al. (2005). "Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive." *Contraception* **72**(1): 19-23.
- Caufriez, A. (2007). "Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal." *Ann Endocrinol (Paris)* **68**(4): 241-50.
- Cella, D., L. Fallowfield, et al. (2006). "Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* **100**(3): 273-84.
- Chasle, S. and C. C. How (2003). "The effect of cytotoxic chemotherapy on female fertility." *Eur J Oncol Nurs* **7**(2): 91-8.
- Clayton, A., A. Keller, et al. (2006). "Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs." *J Affect Disord* **91**(1): 27-32.
- Clayton, A. H. and A. L. Montejo (2006). "Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction." *J Clin Psychiatry* **67 Suppl 6**: 33-7.
- Cohen, A. J. and B. Bartlik (1998). "Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction." *J Sex Marital Ther* **24**(2): 139-43.
- Compton, M. T. and A. H. Miller (2001). "Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics." *Psychopharmacol Bull* **35**(3): 89-108.
- Conaglen, H. M. and J. V. Conaglen (2003). "Sexual desire in women presenting for antiandrogen therapy." *J Sex Marital Ther* **29**(4): 255-67.
- Conroy, R. M. (2006). "Female genital mutilation: whose problem, whose solution?" *BMJ* **333**(7559): 106-7.
- Coren, C. (2003). "Genital cutting may alter, rather than eliminate, women's sexual sensations." *Int Fam Plan Perspect* **29**(1): 51.
- Cox, M. L. (1973). "Side effects of the pill." *Br Med J* **1**(5850): 419.
- Cragolini, A., T. Scimonelli, et al. (2000). "The role of melanocortin receptors in sexual behavior in female rats." *Neuropeptides* **34**(3-4): 211-5.
- Cutler, A. J. (2003). "Sexual dysfunction and antipsychotic treatment." *Psychoneuroendocrinology* **28 Suppl 1**: 69-82.
- Davis, S. R., S. L. Davison, et al. (2005). "Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women." *JAMA* **294**(1): 91-6.
- Davis, S. R., P. McCloud, et al. (1995). "Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality." *Maturitas* **21**(3): 227-36.
- de Paula, F. J., J. M. Soares, Jr., et al. (2007). "The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms." *Maturitas* **56**(1): 69-77.

- Deeny, M., R. Hawthorn, et al. (1991). "Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome." Postgrad Med J **67**(787): 450-4.
- Dennerstein, L., E. Dudley, et al. (1997). "Well-being and the menopausal transition." J Psychosom Obstet Gynaecol **18**(2): 95-101.
- Dickerson, L. M., P. J. Mazyck, et al. (2003). "Premenstrual syndrome." Am Fam Physician **67**(8): 1743-52.
- Dobkin, R. D., S. R. Leiblum, et al. (2006). "Depression and sexual functioning in minority women: current status and future directions." J Sex Marital Ther **32**(1): 23-36.
- Dorandeu, A. H., C. A. Pages, et al. (2006). "A case in south-eastern France: a review of drug facilitated sexual assault in European and English-speaking countries." J Clin Forensic Med **13**(5): 253-61.
- Dossenbach, M., Y. Dyachkova, et al. (2006). "Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study." Eur Psychiatry **21**(4): 251-8.
- Doumas, M. and S. Douma (2006). "Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality?" J Clin Hypertens (Greenwich) **8**(4): 269-74.
- Doumas, M., S. Tsiodras, et al. (2006). "Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered." J Hypertens **24**(12): 2387-92.
- Duncan, L. E., C. Lewis, et al. (2000). "Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women?" Am J Hypertens **13**(6 Pt 1): 640-7.
- Duncan, L. E., C. Lewis, et al. (2001). "Sex, drugs, and hypertension: a methodological approach for studying a sensitive subject." Int J Impot Res **13**(1): 31-40.
- Ekselius, L. and L. von Knorring (2001). "Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care." J Clin Psychopharmacol **21**(2): 154-60.
- Elfituri, A., F. Sherif, et al. (2005). "Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women." Maturitas **52**(1): 52-9.
- Elmusharaf, S., N. Elhadi, et al. (2006). "Reliability of self reported form of female genital mutilation and WHO classification: cross sectional study." BMJ **333**(7559): 124.
- Elmusharaf, S., I. Elkhidir, et al. (2006). "A case-control study on the association between female genital mutilation and sexually transmitted infections in Sudan." BJOG **113**(4): 469-74.
- Enzlin, P., C. Mathieu, et al. (2003). "Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes." Diabetes Care **26**(2): 409-14.
- Fabre-Nys, C., D. Chesneau, et al. (2003). "Biphasic role of dopamine on female sexual behaviour via D2 receptors in the mediobasal hypothalamus." Neuropharmacology **44**(3): 354-66.
- Fan, X., D. C. Henderson, et al. (2007). "Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia." Schizophr Res **94**(1-3): 119-27.
- Fistonic, I., C. Srecko, et al. (2004). "Menopause in Croatia. Socio-demographic characteristics, women's attitudes and source of information, compliance with HRT." Maturitas **47**(2): 91-8.
- Fogari, R., P. Preti, et al. (2004). "Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women." Am J Hypertens **17**(1): 77-81.
- Fogari, R. and A. Zoppi (2004). "Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly." Drugs Aging **21**(6): 377-93.
- Fortier, P., J. P. Mottard, et al. (2003). "Study of sexuality-related characteristics in young adults with schizophrenia treated with novel neuroleptics and in a comparison group of young adults." Schizophr Bull **29**(3): 559-72.

- Fourcroy, J. L. (2003). "Female sexual dysfunction: potential for pharmacotherapy." Drugs **63**(14): 1445-57.
- Freeman, E. R., D. A. Bloom, et al. (2001). "A brief history of testosterone." J Urol **165**(2): 371-3.
- Frey, J. (2003). "[Pheromones: an underestimated communication signal in humans]." Ann Biol Clin (Paris) **61**(3): 275-8.
- Gaulier, J. M., F. Fonteau, et al. (2004). "[Rape drugs: pharmacological and analytical aspects]." Ann Biol Clin (Paris) **62**(5): 529-38.
- Genazzani, A. R., P. Monteleone, et al. (2002). "Hormonal influence on the central nervous system." Maturitas **43 Suppl 1**: S11-7.
- Giami, A. and B. Spencer (2004). "[The influence of technical products on sexual activity and gender relations: oral contraceptive, condom, oral treatments of sexual disorders]." Rev Epidemiol Sante Publique **52**(4): 377-87.
- Giargiari, T. D., A. L. Mahaffey, et al. (2005). "Appetitive responses to sexual stimuli are attenuated in individuals with low levels of sexual desire." Arch Sex Behav **34**(5): 547-56.
- Gil-Nagel, A., F. Lopez-Munoz, et al. (2006). "Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy." Seizure **15**(3): 142-9.
- Ginsburg, M. L., C. Quirt, et al. (1995). "Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer." CMAJ **152**(5): 701-8.
- Giraldi, A. G. and J. Victor (2002). "[Female sexual dysfunction as adverse effect of pharmacological treatment]." Ugeskr Laeger **164**(41): 4757-60.
- Giuliano, F., J. Allard, et al. (2002). "Pro-erectile effect of systemic apomorphine: existence of a spinal site of action." J Urol **167**(1): 402-6.
- Glusman, J. E., W. J. Huster, et al. (1998). "Raloxifene effects on vasomotor and other climacteric symptoms in postmenopausal women." Prim Care Update Ob Gyns **5**(4): 166.
- Gonzalez, M., G. Viafara, et al. (2004). "Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT)." Maturitas **48**(4): 411-20.
- Grant, E. C. (1973). "Side effects of the pill." Br Med J **3**(5875): 349.
- Graziottin, A. (2000). "Libido: the biologic scenario." Maturitas **34 Suppl 1**: S9-16.
- Greco, T., C. A. Graham, et al. (2007). "The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol." Contraception **76**(1): 8-17.
- Greil, W., A. Horvath, et al. (2001). "Disinhibition of libido: an adverse effect of SSRI?" J Affect Disord **62**(3): 225-8.
- Grimm, R. H., Jr., G. A. Grandits, et al. (1997). "Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)." Hypertension **29**(1 Pt 1): 8-14.
- Gruenbaum, E. (2005). "Socio-cultural dynamics of female genital cutting: research findings, gaps, and directions." Cult Health Sex **7**(5): 429-41.
- Hadley, M. E. (2005). "Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans." Peptides **26**(10): 1687-9.
- Hadley, M. E. and R. T. Dorr (2006). "Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization." Peptides **27**(4): 921-30.
- Haefliger, T. and C. Bonsack (2006). "[Atypical antipsychotics and sexual dysfunction: five case-reports associated with risperidone]." Encephale **32**(1 Pt 1): 97-105.

- Halbreich, U. (2003). "The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes." Psychoneuroendocrinology **28 Suppl 3**: 55-99.
- Harden, C. L. (2002). "Treatment of sexual disorders in people with epilepsy." Epilepsy Behav **3(5S)**: 38-41.
- Harden, C. L. (2005). "Sexuality in women with epilepsy." Epilepsy Behav **7 Suppl 2**: S2-6.
- Hartmann, U. (2007). "[Depression and sexual dysfunction: aspects of a multi-faceted relationship]." Psychiatr Prax **34 Suppl 3**: S314-7.
- Hartmann, U., K. Heiser, et al. (2002). "Female sexual desire disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment." World J Urol **20(2)**: 79-88.
- Hatzimouratidis, K. and D. Hatzichristou (2007). "Sexual dysfunctions: classifications and definitions." J Sex Med **4(1)**: 241-50.
- Henzl, M. R., S. L. Corson, et al. (1988). "Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial." N Engl J Med **318(8)**: 485-9.
- Herzberg, B. N., K. C. Draper, et al. (1971). "Oral contraceptives, depression, and libido." Br Med J **3(5773)**: 495-500.
- Hickey, M., S. R. Davis, et al. (2005). "Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now?" Lancet **366(9483)**: 409-21.
- Hirsch, E. (2007). "[Libido disorders]." Rev Med Brux **28(4)**: 368-73.
- Hirschfeld, R. M. (1998). "Sexual dysfunction in depression: disease- or drug-related?" Depress Anxiety **7 Suppl 1**: 21-3.
- Ho, J. K., H. H. Ko, et al. (2006). "Sexual health after orthotopic liver transplantation." Liver Transpl **12(10)**: 1478-84.
- Hori, H., R. Yoshimura, et al. (2001). "Increased libido in a woman treated with fluvoxamine: a case report." Acta Psychiatr Scand **103(4)**: 312-4.
- Howell, R., D. K. Edmonds, et al. (1995). "Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial." Fertil Steril **64(3)**: 474-81.
- Hull, E. M., D. S. Lorrain, et al. (1999). "Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior." Behav Brain Res **105(1)**: 105-16.
- Hummer, M., G. Kemmler, et al. (1999). "Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia." Am J Psychiatry **156(4)**: 631-3.
- Hunt, P. J., E. M. Gurnell, et al. (2000). "Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial." J Clin Endocrinol Metab **85(12)**: 4650-6.
- Huntington, K. M. (1973). "Side effects of the pill." Br Med J **1(5847)**: 233.
- Hunton, M. (1976). "A retrospective survey of over 1,000 patients on oral contraceptives in a group practice." J R Coll Gen Pract **26(168)**: 538-46.
- Imbert, J. and J. F. Allilaire (2004). "[Sexuality and problems in sexuality]." Rev Prat **54(20)**: 2287-93; quiz 2293.
- Jansen, K. L. and L. Theron (2006). "Ecstasy (MDMA), methamphetamine, and date rape (drug-facilitated sexual assault): a consideration of the issues." J Psychoactive Drugs **38(1)**: 1-12.
- Johannsson, G., P. Burman, et al. (2002). "Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial." J Clin Endocrinol Metab **87(5)**: 2046-52.
- Kelly, D. L. and R. R. Conley (2006). "A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia." Psychoneuroendocrinology **31(3)**: 340-6.

- Kenemans, P. and L. Speroff (2005). "Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group." Maturitas **51**(1): 21-8.
- Kennedy, S. H., B. S. Einfeld, et al. (2000). "Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine." J Clin Psychiatry **61**(4): 276-81.
- Kennedy, S. H., E. Ralevski, et al. (1996). "The effects of moclobemide on sexual desire and function in healthy volunteers." Eur Neuropsychopharmacol **6**(3): 177-81.
- Kinon, B. J., J. Ahl, et al. (2006). "Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine." Psychoneuroendocrinology **31**(5): 577-88.
- Kishitake, M. and K. Yamanouchi (2004). "Facilitatory effects of WAY-100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, on lordosis in female rats." Neurosci Lett **371**(2-3): 147-51.
- Knegtering, H., A. E. van der Moolen, et al. (2003). "What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?" Psychoneuroendocrinology **28 Suppl 2**: 109-23.
- Kokcu, A., M. B. Cetinkaya, et al. (2000). "The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women." Maturitas **36**(1): 75-80.
- Kruger, T. H., P. Haake, et al. (2002). "Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive?" Neurosci Biobehav Rev **26**(1): 31-44.
- Labbate, L. A., J. B. Grimes, et al. (1998). "Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders." Biol Psychiatry **43**(12): 904-7.
- Labrie, F., V. Luu-The, et al. (2005). "Is dehydroepiandrosterone a hormone?" J Endocrinol **187**(2): 169-96.
- Lambert, H. and K. Wood (2005). "A comparative analysis of communication about sex, health and sexual health in India and South Africa: Implications for HIV prevention." Cult Health Sex **7**(6): 527-41.
- Landen, M., E. Eriksson, et al. (1999). "Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors." J Clin Psychopharmacol **19**(3): 268-71.
- Lebrun-Vignes, B. (2004). "[Pharmacovigilance in 2004: why and how?]." Rev Med Interne **25**(7): 487-9.
- Letassy, N. A., D. F. Thompson, et al. (1990). "Nafarelin acetate: a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of endometriosis." DICP **24**(12): 1204-9.
- Lewis, C., L. E. Duncan, et al. (1998). "Is sexual dysfunction in hypertensive women uncommon or understudied?" Am J Hypertens **11**(6 Pt 1): 733-5.
- Li, C., G. Samsioe, et al. (2000). "Effects of norethisterone acetate addition to estradiol in long term HRT." Maturitas **36**(2): 139-52.
- Lofgren, E., K. Mikkonen, et al. (2007). "Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication." Epilepsy Behav **10**(1): 77-83.
- Lovas, K., G. Gebre-Medhin, et al. (2003). "Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial." J Clin Endocrinol Metab **88**(3): 1112-8.
- Luef, G. J. and W. N. Loscher (2007). "The effect of levetiracetam in startle disease." J Neurol **254**(6): 808-9.
- Maguire, G. P., A. Tait, et al. (1980). "Psychiatric morbidity and physical toxicity associated with adjuvant chemotherapy after mastectomy." Br Med J **281**(6249): 1179-80.

- Malinowszky, K. M., D. Cameron, et al. (2004). "Breast cancer patients' experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy (C-PET)." Breast **13**(5): 363-8.
- Mamikonyan, E., A. D. Siderowf, et al. (2008). "Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease." Mov Disord **23**(1): 75-80.
- Mansel, R. E., A. Goyal, et al. (2004). "European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia." Am J Obstet Gynecol **191**(6): 1942-9.
- Martin-Du Pan, R. (2007). "[Androgen deficiency in women: indication and risks of testosterone or DHEA treatment]." Rev Med Suisse **3**(104): 792-6.
- Masand, P. S., A. K. Ashton, et al. (2001). "Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Am J Psychiatry **158**(5): 805-7.
- Mathias, C., C. M. Cardeal Mendes, et al. (2006). "An open-label, fixed-dose study of bupropion effect on sexual function scores in women treated for breast cancer." Ann Oncol **17**(12): 1792-6.
- Mauri, M. C., V. Laini, et al. (2002). "Clinical outcome and tolerability of sertraline in major depression: a study with plasma levels." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **26**(3): 597-601.
- McKee, A. L., Jr. and L. R. Schover (2001). "Sexuality rehabilitation." Cancer **92**(4 Suppl): 1008-12.
- McKinlay, S. M. (1996). "The normal menopause transition: an overview." Maturitas **23**(2): 137-45.
- Meston, C. M. and P. F. Frohlich (2000). "The neurobiology of sexual function." Arch Gen Psychiatry **57**(11): 1012-30.
- Miller, K. K. (2001). "Androgen deficiency in women." J Clin Endocrinol Metab **86**(6): 2395-401.
- Miller, K. K., B. M. Biller, et al. (2006). "Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." J Clin Endocrinol Metab **91**(5): 1683-90.
- Modelska, K. and S. Cummings (2002). "Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials." J Clin Endocrinol Metab **87**(1): 16-23.
- Modelska, K. and S. Cummings (2003). "Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials." Am J Obstet Gynecol **188**(1): 286-93.
- Modelska, K., S. Litwack, et al. (2004). "Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women." Maturitas **49**(2): 124-33.
- Modugno, F., R. B. Ness, et al. (2003). "Effect of raloxifene on sexual function in older postmenopausal women with osteoporosis." Obstet Gynecol **101**(2): 353-61.
- Montastruc, J. L., A. Sommet, et al. (2006). "Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods." Joint Bone Spine **73**(6): 629-32.
- Montgomery, S. A., D. S. Baldwin, et al. (2002). "Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction." J Affect Disord **69**(1-3): 119-40.
- Morrell, M. J. (1991). "Sexual dysfunction in epilepsy." Epilepsia **32 Suppl 6**: S38-45.
- Morrell, M. J. (2003). "Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy." Epilepsia **44 Suppl 4**: 11-20.
- Morrell, M. J., K. L. Flynn, et al. (2005). "Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs." Epilepsy Behav **6**(3): 360-5.
- Morrell, M. J., L. Giudice, et al. (2002). "Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy." Ann Neurol **52**(6): 704-11.

- Morrell, M. J. and G. T. Guldner (1996). "Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy." *Epilepsia* **37**(12): 1204-10.
- Morris, K. (2003). "Melanocortins key to trigger sex on the brain." *Lancet Neurol* **2**(3): 140.
- Mortimer, J. E., L. Boucher, et al. (1999). "Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer." *J Clin Oncol* **17**(5): 1488-92.
- Mourits, M. J., A. G. van der Zee, et al. (2001). "[Tamoxifen; wider indications, more frequent controls?]." *Ned Tijdschr Geneesk* **145**(36): 1766-7.
- Moynihan, R. (2005). "The marketing of a disease: female sexual dysfunction." *BMJ* **330**(7484): 192-4.
- Moynihan, R. (2008). "Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship." *BMJ* **336**(7641): 416-7.
- Mullen, B., J. S. Brar, et al. (2001). "Frequency of sexual dysfunctions in patients with schizophrenia on haloperidol, clozapine or risperidone." *Schizophr Res* **48**(1): 155-8.
- Natale, V., P. Albertazzi, et al. (2004). "Effects of raloxifene on mood, sleep, libido and cognitive function in postmenopausal healthy women: a pilot study." *Maturitas* **48**(1): 59-63.
- Nathorst-Boos, J., A. Floter, et al. (2006). "Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido--effects on sexuality and psychological general well-being." *Maturitas* **53**(1): 11-8.
- Nocerino, E., M. Amato, et al. (2000). "The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng." *Fitoterapia* **71 Suppl 1**: S1-5.
- Nocetto, C., A. B. Cragnolini, et al. (2004). "Evidence that the effect of melanocortins on female sexual behavior in preoptic area is mediated by the MC3 receptor; Participation of nitric oxide." *Behav Brain Res* **153**(2): 537-41.
- O'Dwyer, W. F. (1971). "Oral contraceptives, depression, and libido." *Br Med J* **3**(5776): 702.
- Ohshima, T. (2006). "A case of drug-facilitated sexual assault by the use of flunitrazepam." *J Clin Forensic Med* **13**(1): 44-5.
- Osvath, P., S. Fekete, et al. (2003). "Sexual dysfunction among patients treated with antidepressants--a Hungarian retrospective study." *Eur Psychiatry* **18**(8): 412-4.
- Palacios, S. (2007). "Androgens and female sexual function." *Maturitas* **57**(1): 61-5.
- Paredes, R. G. and A. Agmo (2004). "Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior? A critical review of the evidence." *Prog Neurobiol* **73**(3): 179-226.
- Park, K., I. Goldstein, et al. (1997). "Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency." *Int J Impot Res* **9**(1): 27-37.
- Pauls, R. N., S. D. Kleeman, et al. (2005). "Female sexual dysfunction: principles of diagnosis and therapy." *Obstet Gynecol Surv* **60**(3): 196-205.
- Pazol, K., K. V. Northcutt, et al. (2006). "Medroxyprogesterone acetate acutely facilitates and sequentially inhibits sexual behavior in female rats." *Horm Behav* **49**(1): 105-13.
- Pena, K. S. and J. A. Rosenfeld (2001). "Evaluation and treatment of galactorrhea." *Am Fam Physician* **63**(9): 1763-70.
- Penovich, P. E. (2000). "The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function." *Epilepsia* **41 Suppl 2**: S53-61.
- Perez-Stable, E. J., R. Halliday, et al. (2000). "The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension." *Am J Med* **108**(5): 359-65.
- Perry, C. M. and R. N. Brogden (1996). "Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders." *Drugs* **51**(2): 319-46.

- Petty, R. G. (1999). "Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action." Schizophr Res **35 Suppl**: S67-73.
- Peuskens, J. (1998). "Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy." Int Clin Psychopharmacol **13 Suppl 3**: S35-41.
- Pfaus, J. G., A. Shadiack, et al. (2004). "Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(27): 10201-4.
- Philipp, M., J. W. Tiller, et al. (2000). "Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups." Eur Neuropsychopharmacol **10**(5): 305-14.
- Phillips, N. A. (2000). "Female sexual dysfunction: evaluation and treatment." Am Fam Physician **62**(1): 127-36, 141-2.
- Phillips, R. L., Jr. and J. R. Slaughter (2000). "Depression and sexual desire." Am Fam Physician **62**(4): 782-6.
- Puri, B. K. (2007). "Drug-facilitated sexual assaults." Int J Clin Pract **61**(2): 184-5.
- Raudrant, D. and T. Rabe (2003). "Progestogens with antiandrogenic properties." Drugs **63**(5): 463-92.
- Rees, P. M., C. J. Fowler, et al. (2007). "Sexual function in men and women with neurological disorders." Lancet **369**(9560): 512-25.
- Rey-Salmon, C. and G. Pepin (2007). "[Drug-facilitated crime and sexual abuse: a pediatric observation]." Arch Pediatr **14**(11): 1318-20.
- Roemheld-Hamm, B. (2005). "Chasteberry." Am Fam Physician **72**(5): 821-4.
- Rohatgi, N., R. Blau, et al. (2002). "Raloxifene is associated with less side effects than tamoxifen in women with early breast cancer: a questionnaire study from one physician's practice." J Womens Health Gend Based Med **11**(3): 291-301.
- Rosen, R. C. and J. L. Barsky (2006). "Normal sexual response in women." Obstet Gynecol Clin North Am **33**(4): 515-26.
- Rosen, R. C., R. M. Lane, et al. (1999). "Effects of SSRIs on sexual function: a critical review." J Clin Psychopharmacol **19**(1): 67-85.
- Rosen, R. C. and K. E. McKenna (2002). "PDE-5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes." Annu Rev Sex Res **13**: 36-88.
- Rosenzweig-Lipson, S., C. E. Beyer, et al. (2007). "Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety." Pharmacol Ther **113**(1): 134-53.
- Rothschild, A. J. (2000). "Sexual side effects of antidepressants." J Clin Psychiatry **61 Suppl 11**: 28-36.
- Sabatini, R. and R. Cagiano (2006). "Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives." Contraception **74**(3): 220-3.
- Salonia, A., R. Lanzi, et al. (2006). "Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes." Diabetes Care **29**(2): 312-6.
- Samsioe, G. (2002). "Bleeding problems in middle aged women." Maturitas **43 Suppl 1**: S27-33.
- Schapira, A. H. (2008). "The scientific and clinical basis for future therapies in Parkinson's disease." Eur J Neurol **15 Suppl 1**: v.
- Schneider, H. P. (2003). "Androgens and antiandrogens." Ann N Y Acad Sci **997**: 292-306.
- Schover, L. R. (1991). "The impact of breast cancer on sexuality, body image, and intimate relationships." CA Cancer J Clin **41**(2): 112-20.
- Segraves, R. T., R. Kavoussi, et al. (2000). "Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment." J Clin Psychopharmacol **20**(2): 122-8.
- Sgro, C. and A. Escousse (1991). "[Side effects of fibrates (except liver and muscle)]." Therapie **46**(5): 351-4.

- Shen, W. W. and J. H. Hsu (1995). "Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients." Int J Psychiatry Med **25**(3): 239-48.
- Sherwin, B. B. (2002). "Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning." Fertil Steril **77 Suppl 4**: S49-54.
- Sherwin, B. B. and M. M. Gelfand (1985). "Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study." Psychoneuroendocrinology **10**(3): 325-35.
- Shifren, J. L., G. D. Braunstein, et al. (2000). "Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy." N Engl J Med **343**(10): 682-8.
- Simon, J., G. Braunstein, et al. (2005). "Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder." J Clin Endocrinol Metab **90**(9): 5226-33.
- Singh, A., G. Kandimala, et al. (2007). "Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists." J Clin Neurosci **14**(12): 1178-81.
- Smith, K. M., L. L. Larive, et al. (2002). "Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate." Am J Health Syst Pharm **59**(11): 1067-76.
- Smucny, J. and M. S. Park (2004). "Which antidepressant is best to avoid sexual dysfunction?" Am Fam Physician **69**(10): 2419-20.
- Snyder, P. J. (2001). "The role of androgens in women." J Clin Endocrinol Metab **86**(3): 1006-7.
- Somunkiran, A., C. T. Erel, et al. (2007). "The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study." Maturitas **56**(1): 61-8.
- Spark, R. F. (2002). "Dehydroepiandrosterone: a springboard hormone for female sexuality." Fertil Steril **77 Suppl 4**: S19-25.
- Sproux, A., B. Baldin, et al. (1999). "[Pharmacovigilance in practice]." Transfus Clin Biol **6**(4): 254-9.
- Stadler, T., M. Bader, et al. (2006). "Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function." World J Urol **24**(6): 623-9.
- Stark, M. M. and D. Wells (1999). "Drug-mediated sexual assault." J Clin Forensic Med **6**(1): 53-5.
- Sumnall, H. R., K. Woolfall, et al. (2008). "Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB)." Drug Alcohol Depend **92**(1-3): 286-90.
- Tardieu, S., J. Micallef, et al. (2006). "[Sexual behaviour in schizophrenic patients: the impact of antipsychotics.]" Encephale **32**(5 Pt 1): 697-704.
- Taskin, O., A. I. Yalcinoglu, et al. (1997). "Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis." Fertil Steril **67**(1): 40-5.
- Taylor, M. J., L. Rudkin, et al. (2005). "Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials." J Affect Disord **88**(3): 241-54.
- Tellez, C., M. L. Bustamante, et al. (2006). "Addiction to apomorphine: a clinical case-centred discussion." Addiction **101**(11): 1662-5.
- Tharakan, B. and B. V. Manyam (2005). "Botanical therapies in sexual dysfunction." Phytother Res **19**(6): 457-63.
- Thase, M. E., A. H. Clayton, et al. (2006). "A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability." J Clin Psychopharmacol **26**(5): 482-8.

- Tiefer, L. (2006). "Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance." PLoS Med **3**(4): e178.
- Tierney, K. D., N. Facione, et al. (2007). "Altered sexual health and quality of life in women prior to hematopoietic cell transplantation." Eur J Oncol Nurs **11**(4): 298-308.
- Uckert, S., M. E. Mayer, et al. (2006). "Potential future options in the pharmacotherapy of female sexual dysfunction." World J Urol **24**(6): 630-8.
- Ucok, A., C. Incesu, et al. (2007). "Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication." Eur Psychiatry **22**(5): 328-33.
- Uphouse, L., S. White, et al. (2003). "Restraint accentuates the effects of 5-HT₂ receptor antagonists and a 5-HT_{1A} receptor agonist on lordosis behavior." Pharmacol Biochem Behav **76**(1): 63-73.
- Uphouse, L. and A. Wolf (2004). "WAY100635 and female rat lordosis behavior." Brain Res **1013**(2): 260-3.
- van Thiel, S. W., J. A. Romijn, et al. (2005). "Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial." J Clin Endocrinol Metab **90**(6): 3295-303.
- Varela, M., S. Nogue, et al. (2004). "Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault." Emerg Med J **21**(2): 255-6.
- Varvel, D. A. (1972). "Side effects of the pill." Br Med J **4**(5842): 729.
- Verit, F. F., A. Verit, et al. (2006). "The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study." Arch Gynecol Obstet **274**(5): 297-302.
- Verit, F. F., E. Yeni, et al. (2006). "Progress in female sexual dysfunction." Urol Int **76**(1): 1-10.
- Voon, V., M. N. Potenza, et al. (2007). "Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease." Curr Opin Neurol **20**(4): 484-92.
- Voon, V., T. Thomsen, et al. (2007). "Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease." Arch Neurol **64**(2): 212-6.
- Vroege, J. A., L. Gijss, et al. (1998). "Classification of sexual dysfunctions: towards DSM-V and ICD-11." Compr Psychiatry **39**(6): 333-7.
- Watson, J. P. and T. Davies (1997). "ABC of mental health. Psychosexual problems." BMJ **315**(7102): 239-42.
- Watson, M., K. Wheatley, et al. (1999). "Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial." Cancer **86**(7): 1231-9.
- Weintraub, D., A. D. Siderowf, et al. (2006). "Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease." Arch Neurol **63**(7): 969-73.
- Werneke, U., S. Northey, et al. (2006). "Antidepressants and sexual dysfunction." Acta Psychiatr Scand **114**(6): 384-97.
- Wood, J. M., P. B. Koch, et al. (2006). "Women's sexual desire: a feminist critique." J Sex Res **43**(3): 236-44.
- Yazbeck, C. (2004). "[Sexual function following hysterectomy]." Gynecol Obstet Fertil **32**(1): 49-54.
- Yemisci, A., A. Gorgulu, et al. (2005). "Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne." J Eur Acad Dermatol Venereol **19**(2): 163-6.
- Zimmerman, T. W. (1984). "Problems associated with medical treatment of peptic ulcer disease." Am J Med **77**(5B): 51-6.

Bibliographie Générale sur le Sujet

Logeart Agathe, Etchegoin Marie-France, Vérant Sylvie, Caviglioli François. La nouvelle sexualité des français. *Nouvel Obs* 06 mars 2008;2261:8-26.

Brenot Philippe. Les grands rapports sur la sexualité humaine. *Pratiques psychologiques* 1998; 4:25-36.

Hirsch E. Physiologie de la fonction sexuelle féminine. *Louvain médical* 2005; 124(10): 275-278.

Mc Hugh Maureen C. What do women want? A new view of women's sexual problems. *Sex Roles* 2006;54:361-369.

Papadimas John. Adrenarche. Adolescent gynecology and endocrinology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 816 : 57-59.

Casenave Claude, Martin Jean-Claude, Renondeau Yves. Puberté et adolescence. *Masson* 2000 ; pp1, 9-10.

Sultan C, Paris F, Lumbrosco S. La puberté féminine et ses désordres, aspects gynéco-endocriniens. *Eska* 2000 ; 19-24.

Porquet D. Biochimie endocrinienne de la puberté. *Annales de biologie clinique* 1997 ; 55 (5): 425-433.

Apter Dan. Development of the hypothalamic-Pituitary-ovarian axis. Adolescent gynecology and endocrinology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 816 : 9-21.

Thibaud Elisabeth, Dropier-Faure Evelyne. Gynécologie de l'adolescente. *Masson* 2005 ; 53-54.

Ganong William F. Physiologie médicale. Deuxième édition. *De boeck* 2004.

Baillet Jack, Nortier Erik. Précis de physiologie humaine. *Ellipses* 1992 ; pp.773-794.

Brown Alan D, Blagg Julian, Reynolds David S. Designing drugs for the treatment of female sexual dysfunction. *Drug Discovery Today* 2007 Sept;12(17-18):757-766.

Miller Karen K. Androgen deficiency in women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2001;86(6):2395-2401.

Pitti-Ferrandi Hélène. DHEA et vieillissement. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement* 2003; 1(2): 111-119.

Hays Warren ST. Human pheromones: have they been demonstrated? *Behav Ecol Sociobiol* 2003; 54:89-97.

Vergriete J. Les phéromones humaines ont-elles un intérêt pratique en sexologie ? *Sexologies* 2007;16(1):15-21

Milewicz Andrzej, Jedrzejuk Diana. Premenstrual syndrome : from etiology to treatment. *Maturitas* 2006; 55:S47-54.

Giraud JR, Rotten D, Brémond A, Poulain P. Gynécologie. *Masson* 4^{ème} édition

Taurelle R, Tamborini A. La ménopause. *Masson* 2^{ème} édition 1997.

Delanöe Daniel. Sexe, croyances, et ménopause. *Hachette littératures* 2006.

Sureau C, Héritier-Augé F, Epelboin S, Delanoë D, Mimoun S. Stéroïdes, ménopause & approche socio-culturelle. *Elsevier* 1998.

Buvat J. Influence de l'hyperprolactinémie primaire sur le comportement sexuel humain. *La nouvelle presse médicale* 1982 nov; 11(48):3561-3563.

De Stoppeleire C, Adida M, Bonierbale M, Lançon C. Sexualité, dépression et antidépresseurs : revue de la littérature. *Sexologies* 2005; 52(XIV):19-30.

Kahn-Nathan Jacqueline. Troubles de la sexualité féminine. *Doin Editeurs* 1988.

Segraves Robert Taylor. Female Sexual dysfunction. *Primary Psychiatry* 2007;14(2):37-41.

American Psychiatric Association. Mini DSM-IV-TR. Critères diagnostiques (Washington DC, 2000). Traduction française pas J.-D. Guelfi et al. *Masson* Paris 2004;p241-251.

- Berman Jennifer R, Berman Laura A, Kanaly Kym A. Female sexual dysfunction : new perspectives on anatomy, physiology, evaluation and treatment. *EAU Update Series* 2003;1:166-177.
- Herbaut AG. Traitements neurologiques et dysfonction sexuelle. *Louvain médical* 2007;126(9):S92-96.
- Yazbeck C. La fonction érotique après hystérectomie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2004;32:49-54.
- Girard Jean-François, Audétat Marie-Claude. Des cancers aussi intimes que notre sexualité...Le médecin du Québec 2006 Avril;41(4):71-76.
- Fatton B. Vie sexuelle après chirurgie du prolapsus et de l'incontinence urinaire. *Sexologie*;XII(44):35-44.
- Incrocci L. Cancer and sexual function : talking about sex to oncologists and about cancer to sexologists. *Sexologies* 2007;(16):265-266.
- Gueye Serigne Magueye, Niang Lamine, Ndoye Madina, Diaw Jeanne Joséphine, Labou Issa, Jalloh Mohamed. Mutilations génitales et troubles sexuels féminins. *Médecine sexuelle* 2007;1(1) :31-33.
- Ramage Margaret. Female sexual dysfunction. *Psychiatry* 6(3):105-110.
- Jodelet Denise. Imaginaires érotiques de l'hygiène féminine intime. Approche anthropologique. *Connexions* 2007;87:105-127.
- Perreault Isabelle. Morale catholique et genre féminin : la sexualité dissertée dans les manuels de sexualité maritale au Québec, 1930-1960. *RHAF* 2004;57:567-591.
- Lopès Patrice, Poudat François-Xavier. Manuel de sexologie. Elsevier Masson 2007.
- Weir Erica. Drug-facilitated date rape. *JAMC* 2001;165(1): pp80.
- Garceau-Brodeur Marie-Hélène. Ecstasy et sexualité : une étude exploratoire au Québec. *Drogues, santé et société* 2006 déc;5(2):111-133.
- Nortier E. Drogues anciennes, drogues nouvelles, pratiques actuelles (1^{ère} partie). *Psychiatr Sci Hum Neurosci* 2007;5:16-31.
- Cuerrier Natacha. Les drogues du viol. *Le Médecin du Québec* 2003 avril;38(4) :123-127.
- Abbey Antonia, Zawacki Tina, Buck Philip O, Clinton A Monique, McAuslan Pam. Sexual assault and alcohol consumption : what do we know about their relationship and what types of research are still needed? *Aggression and Violent Behavior* 2004;9:271-303.
- Bertrand Bernard. L'herbier érotique : histoires légendes des plantes aphrodisiaques. Plume de carotte 2005.
- Ky Tran, Drouard François. Les aphrodisiaques : un peu, beaucoup, passionnément... Edition Artulen ; pp 19.
- Lyons Albert S, Petrucelli R Joseph. Histoire illustrée de la médecine. Presse de la renaissance 1979 ; pp 186, 195, 219.
- Allendry René. Paracelse, le médecin maudit. Dervy livres 1987 ; pp98.
- Lévy Joseph J, Garnier Catherine. Drogues, Médicaments et sexualité. *Drogues, santé et société* 2006 Dec;5(2):11-48.
- Pelt JM. Drogues et plantes magiques. Fayard 1983.
- Boissière Jérôme, Juin Hélène. Pharmacologie baroque des aphrodisiaques. Thèse de pharmacie Poitiers 1991.
- Noumi E, Zollo PH Amvan, Lonsi D. Aphrodisiac plants used in Cameroon. *Fitoterapia* 1998;LXIX(2):125-134.
- Elferink Jan GR. Aphrodisiac use in Pre-Columbian Aztec. *Journal of the history of sexuality* 2000; 9(1-2): 25-36.
- Colson Marie-Hélène. La sexualité féminine, idées reçues. Le cavalier Bleu 2007.
- Wissemberg Bénédicte. Les troubles du désir chez la femme : quelle prise en charge par le médecin généraliste ? à propos de deux études qualitatives auprès de dix médecins généralistes et de trente-six femmes. Thèse de médecine Nancy 2005.
- Guyton et Hall. Précis de physiologie médicale. Deuxième édition. Piccin 2003.
- Tortora, Derrickson. Principes d'anatomie et de physiologie. Quatrième édition. De boeck 2006.
- Insatisfaction sexuelle des femmes, gare aux traitements hormonaux. *La revue prescrire* 2007; 27(284): 444-447.

- Peusken J, Sienaert P, de Hert M. Sexual dysfunction : the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13(suppl 1):23-30.
- Baldwin David, Mayers Andrew. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003;9:202-210.
- Baldwin David. Depression and sexual dysfunction. *BMJ* 2001;57:81-99.
- Nash Jon, Nutt David. Antidepressants. *Psychiatry* 2007;6(7):289-294.
- Saks Bonnie R. Sexual dysfunction (sex, drugs, and women's issues). *Psychiatry update* 1999;6(2):61-65.
- Balon Richard. Depression, antidepressants, and human sexuality. *Primary Psychiatry* 2007; 14(2): 42-50.
- Samuel Roger Z. The unusual side effect of excessive sexual desire with paroxetine use. *Primary Psychiatry* 2006; 13(3): 40-42.
- Ramasubbu Rajamannar. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *Journal of psychiatry & neuroscience* 1999;24(1):25-50.
- Ekselius Lisa, Von Knorring Lars. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *Journal of clinical psychopharmacology* 2001;21:154-160.
- Shen Winston W, Hsu Jeffrey H. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int'l J Psychiatry in medicine* 1995;25(3):239-248.
- Hugnet Guy. Le plaisir féminin sur ordonnance. *Le point* 2007;n°1835.
- Colson Marie-Hélène. La sexualité féminine, idées reçues. *Le cavalier Bleu* 2007.
- Giraldi Annamaria G. Elena, Jette Victor. Seksuel dysfunktion hos kvinder som laegemiddelbivirkning. *Ugeskr laeger* 2002 Oct 7; 164(41) : 4757-4760.
- Barbeau Gilles. La sexualité et la personne âgée et les médicaments. *Santé Ment Que* 1980; 5(2): 137-46.
- Modelska Katharina, Milian Maria L. Treatment of female sexual dysfunction in postmenopausal women-what is the evidence? *Reviews in Gynaecological Practice* 2004;4:121-131.
- Mark Alice, Shifren Jan. Medical therapy for female sexual dysfunction. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003;10:40-43.
- DeUgarte Catherine Marin, Berman Laura, Berman Jennifer. Female Sexual Dysfunction-From diagnosis to treatment. *Sexuality, Reproduction & Menopause* 2004 Sep;2(3):139-145.
- Hypersexualité due aux médicaments dopaminergiques. *La revue prescrire* 2005 juin;25(262):434-435.
- Haramburu Françoise, Miremont-Salamé Ghada, Macquin Katia. Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité. *Rev Rhum* 2002;69:346-348.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode. *Thérapie* 1985;40:111-118.
- Albengres Edith. La pharmacovigilance. Structure et activités du système français. *Revue française des laboratoires*, février 2001;330:39-44.

Annexes

Questionnaires utilisés afin d'évaluer le niveau de dysfonctions sexuelles chez la femme.

The Arizona Sexual Experiences Scale ou ASEX pour les femmes. Adapté de McGahuey Cynthia A et al, Journal of Sex & Marital Therapy, 2000. [McGahuey Cynthia et al, 2000]

1. Votre libido est-elle forte ?					
1	2	3	4	5	6
Extrêmement forte	Très forte	Plutôt forte	Plutôt faible	Très faible	Absente
2. Etes-vous facilement excitée?					
1	2	3	4	5	6
Extrêmement facilement	Très facilement	Plutôt facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	Jamais excitée
3. Votre vagin est-il facilement lubrifié?					
1	2	3	4	5	6
Extrêmement facilement	Très facilement	Plutôt facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	Jamais
4. Atteignez-vous facilement l'orgasme?					
1	2	3	4	5	6
Extrêmement facilement	Très facilement	Plutôt facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	Jamais
5. Est-ce que vos orgasmes sont satisfaisants?					
1	2	3	4	5	6
Extrêmement satisfaisant	Très satisfaisant	Plutôt satisfaisant	Plutôt insatisfaisant	Très insatisfaisant	Je ne peux pas atteindre l'orgasme

Pour chaque item, la femme doit indiquer le niveau général de son ressenti des dernières semaines, incluant le jour de l'interrogatoire.

Une dysfonction sexuelle importante est diagnostiquée dans les cas où sont retrouvés :

- un score total de 19 ou plus
- ou un item ayant un score individuel de 5 ou plus
- ou 3 items ayant un score de 4 ou plus

Sexual Functioning Questionnaire Items ou SFQ. Adapté de Kennedy et al, J Clin Psychiatry 2000. [Kennedy et al, 2000]

Items concernant le désir
Diminution de l'activité sexuelle
Réduction des pensées sexuelles et des fantasmes
Diminution de l'intérêt porté aux matériels à caractère sexuel
Diminution de la masturbation
Items concernant l'excitation et l'orgasme
Moins d'excitation sexuelle
Difficulté à obtenir une lubrification vaginale
Difficulté à atteindre l'orgasme
Estimation de l'activité sexuelle
Avez-vous été impliqué dans une activité sexuelle, avec ou sans partenaire, ces derniers mois ?

La patiente doit répondre aux questions par :

- moins souvent
- autant
- ou plus souvent que d'habitude dans le mois précédent l'appréciation.

Si la dysfonction sexuelle n'avait pas été rapportée avant l'initiation d'un traitement par exemple ou si ce dysfonctionnement s'est aggravé, un score de 1 est attribué à la réponse à la question.

Dans le cas où une dysfonction est toujours présente mais à un niveau identique ou dans le cas où aucun dysfonctionnement n'est rapporté, un score de 0 est attribué à la question.

Un score total de 4 dans l'échelle du désir correspond à un niveau maximal de dysfonction.

1. Votre vie sexuelle est-elle agréable et plaisante actuellement, comparativement avec le plus agréable qu'elle ait pu être ?
2. Actuellement, vous engagez vous souvent dans des activités sexuelles (rapport sexuel, masturbation) ?
3. Avez-vous souvent envie de vous engager dans une activité sexuelle ?
4. Actuellement, avez-vous souvent des pensées sexuelles, des fantasmes ?
5. Aimez-vous les livres, les films, la musique ou l'art à contenu sexuel ?
6. Avez-vous du plaisir à penser au sexe ou à fantasmer ?
7. Etes-vous souvent excitée sexuellement ?
8. Etes-vous facilement excitée ?
9. Votre vagin est-il lubrifié correctement pendant l'activité sexuelle ?
10. Avez-vous souvent été excitée puis perdu votre envie ?
11. Avez-vous souvent des orgasmes ?
12. Etes-vous capable d'avoir un orgasme quand vous le désirez ?
13. Avez-vous beaucoup de plaisir quand vous avez un orgasme ?
14. Vos orgasmes sont-ils souvent douloureux ?

Pour toutes les questions sauf la 10 et la 14, la patiente doit répondre de 1 = jamais à 5 tous les jours. Pour la question 10 et 14, la patiente doit répondre de 1 = tous les jours à 5 = jamais. Le score total est obtenu en additionnant les chiffres correspondants à chaque question. Plus le score est élevé moins il y a de dysfonctions.

CSFQ : cinq domaines

Le plaisir : item 1

Le désir/la fréquence : items 2 et 3

Le désir/l'intérêt : items 4, 5 et 6

L'excitation : items 7, 8, 9

L'orgasme : items 11, 12 et 13 ?

CSFQ-14 : trois domaines

Le désir : items 1, 2, 3, 4, 5, 6

L'excitation : items 7, 8, 9

L'orgasme : items 11, 12, 13

Female Sexual Function Index ou FSFI. Adapté de Rosen R et al, Journal of Sex & Marital Therapy, 2002. [Rosen R et al, 2002]

(Les deux premières questions seulement s'intéressent au désir).

Question 1 : Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti du désir ou de l'intérêt sexuel ?

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 2 : Au cours des 4 dernières semaines, comment qualifieriez-vous votre niveau (degré) de désir ou d'intérêt sexuel ?

5 = très haut

4 = haut

3 = modéré

2 = bas

1 = très bas ou inexistant

Question 3 : Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes vous sentie excitée sexuellement pendant un rapport sexuel ou pendant une activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 4 : Au cours des 4 dernières semaines, comment qualifieriez-vous votre niveau d'excitation sexuelle pendant un rapport sexuel ou pendant une activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = très haut

4 = haut

3 = modéré

2 = bas

1 = très bas ou inexistant

Question 5 : Au cours des 4 dernières semaines, comment qualifieriez-vous votre certitude d'être excitée sexuellement pendant un rapport sexuel ou pendant une activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = certitude très haute

4 = certitude haute

3 = certitude modérée

2 = certitude basse

1 = certitude très basse ou inexistante

Question 6 : Au cours des 4 dernières semaines, étiez-vous satisfaite de votre excitation pendant un rapport sexuel ou pendant une activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 7 : Au cours des 4 dernières semaines, votre vagin se lubrifiait-il pendant des rapports sexuels ou une autre activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 8 : Au cours des 4 dernières semaines, votre vagin était-il difficilement lubrifié pendant les rapports sexuels ou une autre activité sexuelle?

0 = pas d'activité sexuelle

1 = extrêmement difficile ou impossible

2 = très difficile

3 = difficile

4 = un peu difficile

5 = pas de difficulté

Question 9 : Au cours des 4 dernières semaines, mainteniez-vous une lubrification adéquate jusqu'à la fin de votre rapport sexuel ou de votre activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 10 : Au cours des 4 dernières semaines, était-ce difficile de maintenir votre lubrification jusqu'à l'achèvement de votre rapport sexuel ou votre activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

1 = extrêmement difficile ou impossible

2 = très difficile

3 = difficile

4 = un peu difficile

5 = pas de difficulté

Question 11 : Au cours des 4 dernières semaines, au cours d'une stimulation sexuelle ou d'un rapport sexuel, atteigniez-vous souvent l'orgasme ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = presque tout le temps ou tout le temps

4 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)

3 = parfois (environ la moitié du temps)

2 = quelques fois (moins que la moitié du temps)

1 = presque jamais ou jamais

Question 12 : Au cours des 4 dernières semaines, au cours d'une stimulation sexuelle ou d'un rapport sexuel, était-ce difficile pour vous d'atteindre l'orgasme ?

0 = pas d'activité sexuelle

1 = extrêmement difficile ou impossible

2 = très difficile

3 = difficile

4 = un peu difficile

5 = pas de difficulté

Question 13 : Au cours des 4 dernières semaines, étiez-vous satisfaite de votre capacité à atteindre l'orgasme pendant un rapport sexuel ou une activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = très satisfaite

4 = modérément satisfaite

3 = autant satisfaite que insatisfaite

2 = modérément insatisfaite

1 = très insatisfaite

Question 14 : Au cours des 4 dernières semaines, étiez-vous satisfaite de l'intimité émotionnelle existant entre vous et votre partenaire pendant l'activité sexuelle ?

0 = pas d'activité sexuelle

5 = très satisfaite

4 = modérément satisfaite

3 = autant satisfaite que insatisfaite

2 = modérément insatisfaite

1 = très insatisfaite

Question 15 : Au cours des 4 dernières semaines, étiez-vous satisfaite de vos relations sexuelles avec votre partenaire ?

5 = très satisfaite

4 = modérément satisfaite

3 = autant satisfaite que insatisfaite

2 = modérément insatisfaite

1 = très insatisfaite

Question 16 : Au cours des 4 dernières semaines, étiez-vous satisfaite de votre vie sexuelle en général ?

5 = très satisfaite

4 = modérément satisfaite

3 = autant satisfaite que insatisfaite

2 = modérément insatisfaite

1 = très insatisfaite

Question 17 : Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti un inconfort ou une douleur pendant la pénétration vaginale ?

0 = il n'y a pas de tentative de rapport sexuel

1 = presque tout le temps ou tout le temps

- 2 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)
- 3 = parfois (environ la moitié du temps)
- 4 = quelques fois (moins que la moitié du temps)
- 5 = presque jamais ou jamais

Question 18 : Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti un inconfort ou une douleur après la pénétration vaginale ?

- 0 = il n'y a pas de tentative de rapport sexuel
- 1 = presque tout le temps ou tout le temps
- 2 = la plupart du temps (plus de la moitié du temps)
- 3 = parfois (environ la moitié du temps)
- 4 = quelques fois (moins que la moitié du temps)
- 5 = presque jamais ou jamais

Question 19 : Au cours des 4 dernières semaines, comment qualifieriez-vous votre niveau d'inconfort ou de douleur pendant ou après la pénétration vaginale ?

- 0 = il n'y a pas de tentative de rapport sexuel
- 1 = très haut
- 2 = haut
- 3 = modéré
- 4 = bas
- 5 = très bas ou inexistant

Domaine	Questions	Variation du score	Facteur	Score minimal	Score maximal	Score
Désir	1, 2	1 - 5	0.6	1.2	6.0	
Excitation	3, 4, 5, 6	0 - 5	0.3	0	6.0	
Lubrification	7, 8, 9, 10	0 - 5	0.3	0	6.0	
Orgasme	11, 12, 13	0 - 5	0.4	0	6.0	
Satisfaction	14,15, 16	0 (ou 1) - 5	0.4	0.8	6.0	
Douleur	17, 18, 19	0 - 5	0.4	0	6.0	
Score total				2.0	36.0	

Pour chaque score correspondant à un domaine, il faut ajouter le score des différents items compris dans ce domaine et le multiplier par un facteur qui est propre à chaque domaine. Le score total est obtenu en additionnant le score des 6 domaines.

Taux plasmatiques des gonadotrophines et des stéroïdes chez la femme adulte d'après le cahier de formation biologie médicale n°30.

	Gonadotrophines		Oestrogènes		Progestagènes		Androgènes				
	FSH UI/L	LH UI/L	Estrone E1 pg/ml	Estradiol E2 pg/ml	Progestérone ng/ml	17-OH- progestérone pg/ml	DHEA ng/ml	DHEAs ng/ml	Androstène- dione ng/ml	Testostérone ng/ml	DHT ng/ml
Phase folliculaire	5-20	5-25	48±8	68±13,6	0,56±0,11	0,42±0,08	5,2 ±1,06	1304 ±482	0,77±0,29	0,21±0,05	0,15 ±0,06
Pic ovulatoire	12-30	25-100									
Phase lutéale	5-20	5-25	83±8	123±11	13,5±4,1	2,44±0,66	5,2 ±1,07	1304 ±482	1,50±0,43	0,36±0,09	-

DHEA : Déhydroépiandrostérone ; DHEAs : Déhydroépiandrostérone sulfatée ; DHT : Dihydrotestostérone

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 16 juin 2008

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Aurélie Grandvallet</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p align="center">Influence des médicaments sur la libido féminine</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Jean-Yves Jouzeau, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy</p> <p>Juges : M. Pierre Gillet, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy M. Georges Weryha, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy</p>	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">Nancy, le 20 mai 2008</p> <p align="center">Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  M. Jean-Yves Jouzeau Professeur </div> <div style="text-align: center;">  M. Pierre Gillet Professeur </div> </div>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Nancy, le 21 mai 2008</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <div style="text-align: center;">  Chantal FINANCE </div> <div style="text-align: center;">  </div>	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">Nancy, le 23.5.08.</p> <p align="center">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <div style="text-align: center;">  Jean-Pierre FINANCE </div> <div style="text-align: center;">  </div> <p align="center">N° d'enregistrement : 3037</p>

N° d'identification :

TITRE

**INFLUENCE DES MEDICAMENTS
SUR LA LIBIDO FEMININE**

Thèse soutenue le 16 juin 2008

Par Aurélie GRANDVALLET

RESUME :

La libido chez la femme est influencée par de nombreux facteurs dont les médicaments. Ceux-ci peuvent exercer des effets indésirables tels qu'une diminution du désir sexuel voire une augmentation. Des médicaments sont également utilisés afin de traiter les dysfonctionnements sexuels.

L'exploitation des données recueillies dans la banque nationale de pharmacovigilance permet de se donner une idée de l'impact des médicaments sur la libido féminine.

MOTS CLES : Médicaments - Libido - Désir sexuel - Sexualité - Femme

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur Pierre GILLET	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
 3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
 5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**