



HAL
open science

Iatrogénie médicamenteuse sur la fonction sexuelle et rôle du pharmacien d'officine

Maxence Roy

► **To cite this version:**

Maxence Roy. Iatrogénie médicamenteuse sur la fonction sexuelle et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. <hal-01732404>

HAL Id: hal-01732404

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732404v1>

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.



HAL Authorization



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

**IATROGENIE MEDICAMENTEUSE SUR LA
FONCTION SEXUELLE ET RÔLE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2014

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **MAXENCE ROY**

né le 3 avril 1990 à Thionville

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD Maître de Conférences universitaire,
Pharmacien Hospitalier.

Juges : M. Gabriel TROCKLE Maître de Conférences universitaire

M^{me} Émilie LECOMTE Pharmacien titulaire

M. Sébastien DOERPER Pharmacien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable de la filière Hôpital :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

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 mon Président de jury,

Monsieur Stéphane GIBAUD, maître de Conférences en pharmacie clinique et Pharmacien Hospitalier.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse ainsi que pour vos enseignements durant mon cursus universitaire. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Gabriel TROCKLÉ, maître de Conférences en pharmacologie.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, de m'avoir prodigué vos conseils et de m'avoir manifesté votre sympathie tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma vive reconnaissance.

Aux membres du jury,

Madame Emilie LECOMTE, pharmacien titulaire.

Pour avoir si gentiment accepté de participer à ce jury mais surtout pour m'avoir tant appris depuis que je travaille chez vous, pour vos conseils, votre disponibilité, votre gentillesse et pour votre vision toujours très positive sur l'avenir de la profession. Veuillez trouver dans ce travail toute la reconnaissance que j'ai à votre égard.

Monsieur Sébastien DOERPER, pharmacien hospitalier.

Je vous remercie pour votre participation et pour l'intérêt que vous portez à ce sujet. Veuillez trouver ici l'assurance de mon estime et le témoignage de toute ma gratitude.

À ma famille et mes amis, *merci pour tout.*

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX.....	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : LA FONCTION SEXUELLE.....	9
1.1. Physiologie de la sexualité.....	9
1.1.1. Appareil sexuel féminin et processus d'excitation	10
• La phase d'excitation	11
• La phase de plateau.....	11
• L'orgasme	11
• La phase de résolution.....	12
1.1.2. Appareil sexuel masculin et processus d'excitation	12
• La phase d'excitation	14
• La phase du plateau	15
• L'orgasme	16
• La phase de résolution.....	17
1.2. Contrôle de la sexualité	18
1.2.1. Le cortex cérébral.....	18
1.2.2. Le système limbique.....	19
1.3. Régulation de la réponse sexuelle	22
1.3.1. Contrôle hormonal.....	22
• La testostérone.....	22
• Les oestrogènes	24
• La progestérone.....	26
• La prolactine	27
• La DHEA/DHEAs	28
• L'ocytocine	29
• L'alpha-MSH	30
• Les phéromones	31
1.3.2. Régulation nerveuse	32
• Activités alpha-1 et alpha-2 adrénergiques.....	33
• Activité bêta-2-adrénergique.....	34
• Activité dopaminergique	34
• Activité sérotoninergique.....	36
• Activité gabaergique	37
• Activité cholinergique.....	37
• Activité non adrénergique non cholinergique.....	38
1.4. Dysfonctions sexuelles.....	40
1.4.1. Troubles du désir.....	40
1.4.2. Troubles de l'excitation.....	41
• Troubles de la lubrification chez la femme.....	41
• Troubles de l'érection chez l'homme	42
1.4.3. Troubles orgasmiques.....	43
• Retard ou absence d'orgasme.....	43
• Troubles de l'éjaculation.....	44
1.4.4. Troubles sexuels liés à des douleurs	45
• Dyspareunie	45
• Vaginisme	46
• Priapisme.....	46

PARTIE 2 : LES MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LES DYSFONCTIONS SEXUELLES	48
2.1. Les psychotropes	48
2.1.1. Les neuroleptiques	49
• Mécanisme pharmacologique	50
• Iatrogénie médicamenteuse	51
• Prise en charge des troubles sexuels	55
2.1.2. Les antidépresseurs	56
• Mécanisme pharmacologique	56
• Iatrogénie médicamenteuse	59
• Prise en charge des troubles sexuels :	63
2.1.3. Les anxiolytiques	64
• Mécanisme pharmacologique	64
• Iatrogénie médicamenteuse	65
• Prise en charge des troubles sexuels	66
2.1.4. Les thymolytiques	66
• Mécanisme pharmacologique	66
• Iatrogénie médicamenteuse	67
• Prise en charge des troubles sexuels	68
2.2. Les antiépileptiques	68
2.2.1. Mécanisme pharmacologique	68
2.2.2. Iatrogénie médicamenteuse	69
2.2.3. Prise en charge des troubles sexuels	72
2.3. Les médicaments hormonaux	73
2.3.1. Les oestro-progestatifs	73
• Mécanisme pharmacologique	74
• Iatrogénie médicamenteuse	74
• Prise en charge des troubles sexuels	75
2.3.2. Les anti-oestrogènes	76
• Mécanisme pharmacologique	76
• Iatrogénie médicamenteuse	78
• Prise en charge des troubles sexuels	79
2.3.3. Les anti-androgènes	80
• Mécanisme pharmacologique	80
• Iatrogénie médicamenteuse	81
2.3.4. Les agonistes de la LH-RH	82
• Mécanisme pharmacologique	82
• Iatrogénie médicamenteuse	82
2.3.5. Prise en charge des troubles sexuels liés aux anti-androgènes et analogues LH-RH	83
2.4. Les antihypertenseurs	86
2.4.1. Les bêta-bloquants	87
• Mécanisme pharmacologique	87
• Iatrogénie médicamenteuse	88
2.4.2. Les diurétiques	89
• Mécanisme pharmacologique	89
• Iatrogénie médicamenteuse	90
2.4.3. Les alpha-bloquants	91
• Mécanisme pharmacologique	91
• Iatrogénie médicamenteuse	92
2.4.4. Les antihypertenseurs centraux	92
• Mécanisme pharmacologique	92
• Iatrogénie médicamenteuse	92
2.4.5. Prise en charge des troubles sexuels liés aux antihypertenseurs	93
2.5. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	95

2.5.1. Mécanisme pharmacologique	95
2.5.2. Iatrogénie médicamenteuse	95
2.5.3. Persistance des effets indésirables	96
2.5.4. Prise en charge des troubles sexuels	97
2.6. Les hypolipémiants	98
2.6.1. Mécanisme pharmacologique	99
2.6.2. Iatrogénie médicamenteuse	99
2.6.3. Prise en charge des troubles sexuels	100
2.7. Les antiulcéreux	101
2.7.1. Mécanisme pharmacologique	101
2.7.2. Iatrogénie médicamenteuse	101
2.7.3. Prise en charge des troubles sexuels	102
2.8. Les opioïdes	103
2.8.1. Mécanisme pharmacologique	103
2.8.2. Iatrogénie médicamenteuse	104
2.8.3. Prise en charge des troubles sexuels	105
2.9. Les antirétroviraux	106
2.9.1. Mécanisme pharmacologique	106
2.9.2. Iatrogénie médicamenteuse	107
2.9.3. Prise en charge des troubles sexuels	108
2.10. Autres médicaments	109
2.10.1. Les héparines	109
2.10.2. Les prostaglandines E1	110
2.10.3. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5	110
2.10.4. Le naproxène	110
2.10.5. Le disulfiram	110
2.10.6. Les imidazolées	110
2.10.7. Les antibiotiques	111
2.10.8. La digoxine	111
2.10.9. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases	111
2.10.10. Le méthotrexate	112
PARTIE 3 : ENQUETE DANS LES OFFICINES	115
3.1. Le questionnaire	115
3.2. Modalité de réalisation du questionnaire	115
3.3. Présentation du questionnaire	115
3.4. Réponses obtenues et discussion	118
3.5. Le rôle du pharmacien d'officine	127
3.5.1. Oser en parler et rassurer	127
3.5.2. Mettre en avant l'importance de l'observance	127
3.5.3. Contacter le prescripteur si besoin	128
3.5.4. Déclarer un effet indésirable	128
CONCLUSION	130
BIBLIOGRAPHIE	131
ANNEXES	147

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Principaux centres cérébraux de régulation de la réponse sexuelle et leurs fonctions (LANGIS, GERMAIN, 2010)</i>	<i>21</i>
<i>Tableau II : Effets des neuromédiateurs sur les fonctions sexuelles</i>	<i>32</i>
<i>Tableau III : Effets des neuromédiateurs sur les fonctions sexuelles</i>	<i>39</i>
<i>Tableau IV : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les neuroleptiques</i>	<i>54</i>
<i>Tableau V : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antidépresseurs</i>	<i>62</i>
<i>Tableau VI : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antiépileptiques</i>	<i>71</i>
<i>Tableau VII : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les médicaments hormonaux</i>	<i>83</i>
<i>Tableau VIII : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antihypertenseurs</i>	<i>93</i>

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Master et Johnson (Une du Times le 25 Mai 1970)</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 : Coupe transversale de l'appareil génital féminin.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3 : Courbe de la réponse sexuelle féminine (LANGIS, GERMAIN, 2010)</i>	<i>10</i>
<i>Figure 4 : Coupe transversale de l'appareil reproducteur masculin.....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 5 : Courbe de la réponse sexuelle chez l'homme (LANGIS, GERMAIN, 2010).....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 6 : Mécanisme pharmacologique de l'érection (BARBIN, 2011)</i>	<i>15</i>
<i>Figure 7 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes</i>	<i>22</i>
<i>Figure 8 : Le modèle cognitif de Basson (LANGIS, GERMAIN, 2010).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 9 : Résultats obtenus pour la question 1</i>	<i>118</i>
<i>Figure 10 : Résultats obtenus à la question 2.....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 11 : Résultats obtenus à la question 3.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 12 : Résultats obtenus à la question 4.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 13 : Résultats obtenus à la question 5.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 14 : Résultats obtenus à la question 6.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 15 : Résultats obtenus à la question 7.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 16 : Résultats obtenus à la question 8.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 17 : Résultats obtenus à la question 9.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 18 : Résultats obtenus à la questions 11</i>	<i>125</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Hormone corticotrope
APOM : Aire préoptique médiane
ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
CYP : Cytochrome
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHT : Dihydrotestostérone
DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDRF : Endothelium-derived relaxing factor
FDA : Food and drug administration
FSH : Hormone folliculo-stimulante
HDL : Lipoprotéine de haute densité
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
GTP : Guanosine triphosphate
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase
IP : Inhibiteur des protéases
IPDE5 : Inhibiteur des phosphodiesterase de type 5
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
ISRS : Inhibiteur spécifique de la recapture de sérotonine
LDL : Lipoprotéine de basse densité
LH : Hormone lutéinisante
MAO : Monoamine oxydase
MMAS : Massachusetts male aging study
MSH : Melanocyte stimulating hormone
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
PSA : Antigène prostatique spécifique
SERM : Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

SHBG : Sex hormone binding globulin

TRH : Hormone thyroïdienne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIP : Peptide vasoactif intestinal

INTRODUCTION

La iatrogénie est définie par l'OMS comme une « réponse néfaste et non recherchée à un médicament, survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement. »

La iatrogénie médicamenteuse sur la fonction sexuelle est l'ensemble des conséquences néfastes sur la sexualité, occasionnées par un traitement médical. Il s'agit **d'effets indésirables**. Ils sont définis comme étant une réaction nocive et non voulue, secondaire à un médicament utilisé à posologie « normale » ou résultant d'un mésusage au résumé des caractéristiques du produit.

L'affirmation d'une iatrogénie médicamenteuse repose sur une analyse temporelle entre la prise du médicament et l'apparition d'un effet indésirable ainsi que sur les informations données par les études bibliographiques. Cependant, cette iatrogénie peut être complexe à démontrer.

Cette iatrogénie médicamenteuse peut être la cause de **non observance**. En effet, le patient voyant sa sexualité bouleversée suite à la prise d'un nouveau médicament, peut alors décider d'arrêter lui-même le traitement plutôt que d'en informer son médecin ou son pharmacien. Cette initiative peut avoir des conséquences graves, surtout lorsque le patient présente un problème psychiatrique ou cardio-vasculaire.

Dans une première partie, nous nous intéresserons à la physiologie de la sexualité, son contrôle et sa régulation. Nous définirons également les principaux troubles sexuels. **Notre deuxième partie** sera consacrée aux médicaments impliqués dans les dysfonctions sexuelles. Enfin, nous analyserons grâce à **un questionnaire dédié au pharmacien d'officine**, son implication ainsi que le rôle qu'il peut tenir lors de sa dispensation pour alerter mais également accompagner un patient se plaignant de ce type d'effet indésirable.

PARTIE 1 : LA FONCTION SEXUELLE

1.1. Physiologie de la sexualité

La connaissance de la physiologie sexuelle a été révolutionnée par deux chercheurs américains, William Masters, gynécologue-obstétricien et Virginia Johnson, psychologue (**Figure 1**). Ils sont considérés aujourd'hui comme **les pionniers de la sexologie humaine** grâce à leurs études sur la sexualité de couples volontaires. C'est à la fin des années soixante qu'ils publièrent dans leur ouvrage *Human Sexual Response*, les résultats de leurs travaux ainsi que leur méthode pour traiter les troubles sexuels (LANGIS et GERMAIN, 2010).

Un modèle de réponse sexuel sert de référence à la compréhension et à la description d'un phénomène. Celui de Master et Johnson décrit la réponse sexuelle selon un modèle en quatre phases : **l'excitation, le plateau, l'orgasme, et la résolution**. Bien que critiqué, il a servi de fondement pour comprendre la réponse sexuelle humaine. Depuis, il a été suivi par d'autres modèles de réponse sexuelle (LANGIS et GERMAIN, 2010).

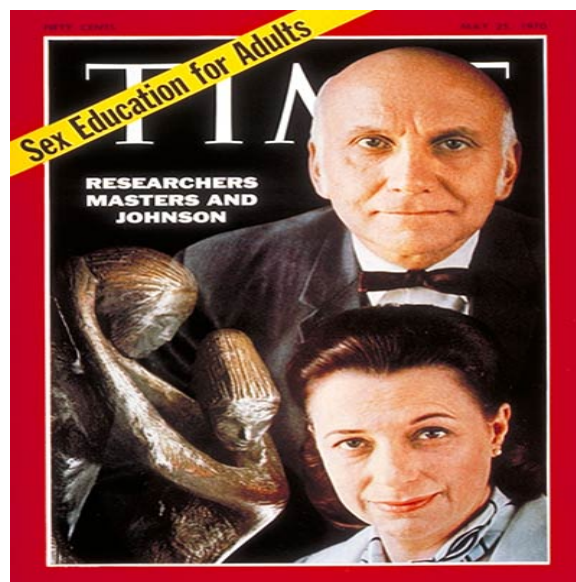


Figure 1 : Master et Johnson (Une du Times le 25 Mai 1970)

1.1.1. Appareil sexuel féminin et processus d'excitation

On distingue les **organes génitaux externes** (clitoris, grandes et petites lèvres) et **l'appareil génital interne** (utérus, vagin, ovaires et trompes) (**Figure 2**). Ces organes et d'autres régions extra-génitales comme le rectum, la vessie, l'urètre et les seins entrent en jeu durant la stimulation sexuelle (TRUDEL, 2010).

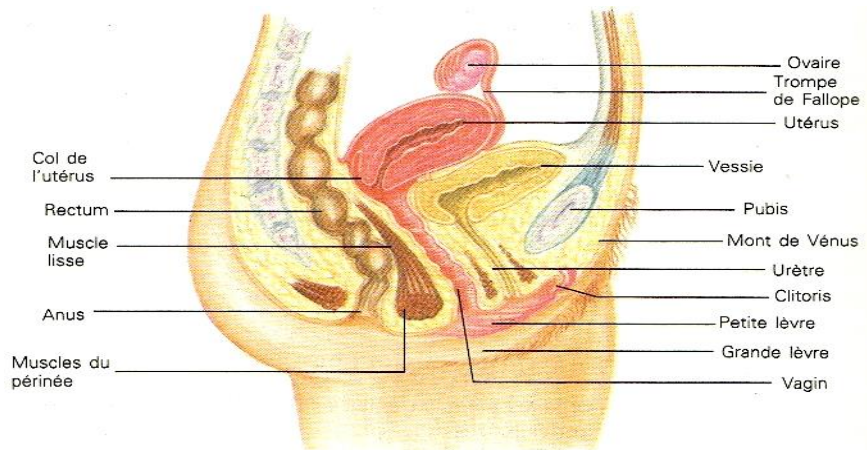


Figure 2 : Coupe transversale de l'appareil génital féminin.

Master et Johnson décrivent la réaction sexuelle chez la femme comme une **réaction psychophysiological** agissant sur l'ensemble de l'organisme (**Figure 3**).

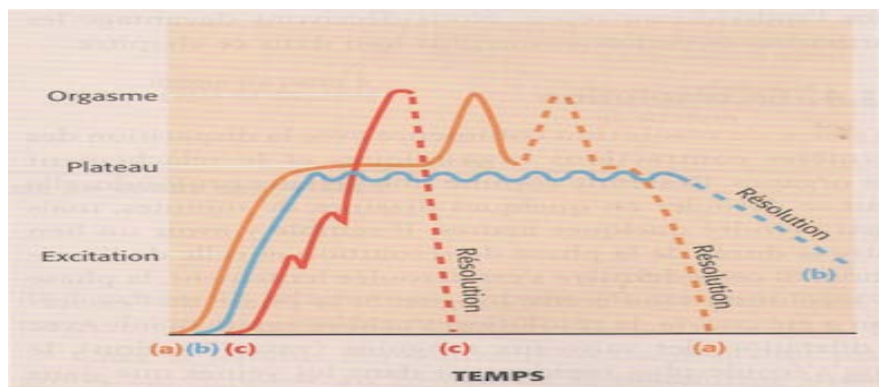


Figure 3 : Courbe de la réponse sexuelle féminine (LANGIS, GERMAIN, 2010)

- **La phase d'excitation**

Elle se caractérise par l'émergence de sentiments érotiques, de la lubrification vaginale, de manifestations physiologiques comme la vasocongestion généralisée de la peau et des régions génitales ainsi que la contraction musculaire.

Sur le plan anatomique le volume des seins et des mamelons augmente, tout comme celui de l'utérus qui s'accroît et s'élève du petit bassin vers le grand bassin. La paroi du vagin se dilate afin de recevoir le pénis. La lubrification vaginale due à un afflux sanguin des tissus vaginaux commence dès le début de la stimulation et on observe une accélération des rythmes respiratoires et cardiaques (TRUDEL, 2010).

- **La phase de plateau**

C'est la phase la plus avancée de l'excitation sexuelle avant l'orgasme. Elle se caractérise par une vasocongestion de la région génitale mais également de tout le reste du corps. Cette réaction entraîne l'apparition de rougeurs ainsi qu'une tumescence des aréoles des seins.

Les régions génitales sont également le siège de nombreux changements. Le diamètre des petites lèvres augmente et leur coloration passe du rose au rouge. Elles forment avec le vagin, un canal engorgé plus long servant de cavité pour soutenir le pénis en érection. L'utérus complète son mouvement ascendant et le vagin continue de se gonfler (TRUDEL, 2010 ; LANGIS, GERMAIN, 2010).

- **L'orgasme**

Il se manifeste par des contractions des régions intéressées, la principale étant la plate-forme orgasmique qui provoque un relâchement de la tension. Il s'agit d'une **manifestation globale de l'organisme**, dont la composante la plus importante est une sensation de plaisir intense. Son intensité peut varier et elle est souvent accompagnée de 3 à 5 contractions périnéales, au rythme de 0,8 par seconde.

L'orgasme clitoridien, déclenché par la stimulation du clitoris et **l'orgasme vaginal** déclenché par la stimulation intra-vaginale, ont les mêmes manifestations physiologiques. La majorité des femmes peuvent aboutir à l'orgasme clitoridien, alors que d'autres auront du mal à l'obtenir par stimulation vaginale, sans qu'il s'agisse pour autant d'un problème pathologique (TRUDEL, 2010).

L'orgasme féminin se distingue de l'orgasme masculin du fait que la femme ne présente pas de période réfractaire après l'orgasme. En effet, si elle est suffisamment stimulée avant que les tensions ne soient redescendues en dessous des niveaux de la réponse la phase du plateau, elle pourra en ressentir d'autres (TRUDEL, 2010 ; LANGIS, GERMAIN, 2010).

- **La phase de résolution**

Les phénomènes de la phase d'excitation diminuent rapidement. **La femme peut avoir plusieurs orgasmes successifs** si la stimulation sexuelle ne s'interrompt pas et la phase de résolution ne survient alors qu'après le dernier orgasme.

On observe une **détumescence** des aréoles vasocongestionnées aboutissant à un aspect resserré. Cette réaction est l'une des principales manifestations visibles de l'orgasme. En parallèle, le volume de la poitrine diminue, le rythme cardiaque, respiratoire et la pression sanguine redeviennent normaux.

Le clitoris reprend rapidement sa position initiale après l'arrêt des contractions de la plate-forme orgasmique, tout comme l'utérus et on observe un repli des parois vaginales. Les petites lèvres redeviennent rose en 10 à 15 secondes et leur taille revient à la normale (TRUDEL, 2010 ; LANGIS, GERMAIN, 2010).

1.1.2. Appareil sexuel masculin et processus d'excitation

L'appareil sexuel masculin est composé du pénis, des testicules et du scrotum (**Figure 4**). Le pénis constitue un support idéal à la congestion. Il est constitué de trois cylindres de tissu érectile :

- **le corps spongieux** au niveau de la face ventrale du pénis qui entoure l'urètre,
- **les corps caverneux** au nombre de deux.

Ces trois structures sont vascularisées par les artères dorsales, les artères caverneuses et les artères bulbo-urétrales. Le retour veineux se fait par la veine dorsale superficielle et la veine dorsale profonde (TRUDEL, 2010).

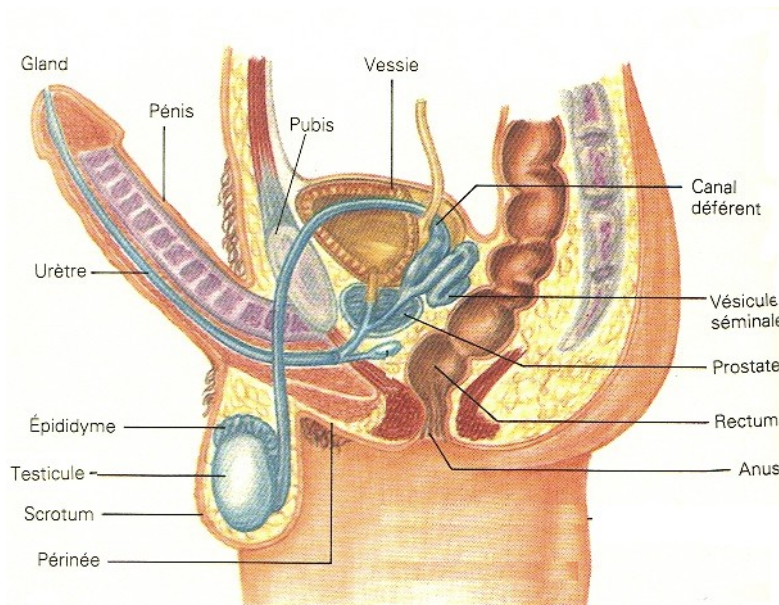


Figure 4 : Coupe transversale de l'appareil reproducteur masculin

Comme pour la femme, la réponse sexuelle chez l'homme s'effectue en quatre étapes et comporte également des réactions extra-génitales importantes (**Figure 5**).

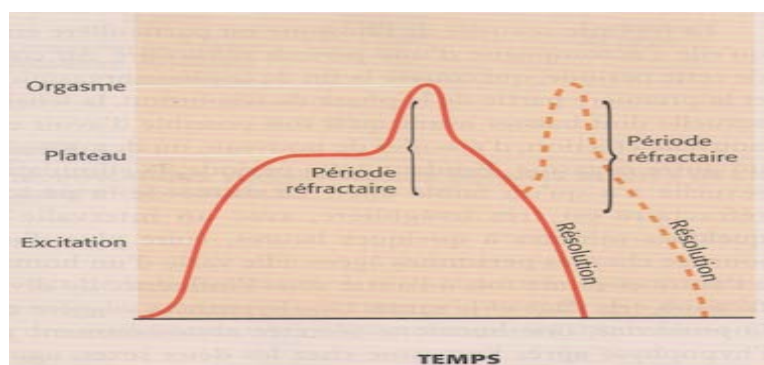


Figure 5 : Courbe de la réponse sexuelle chez l'homme (LANGIS, GERMAIN, 2010)

- **La phase d'excitation**

Elle est caractérisée par l'apparition rapide de l'érection qui peut disparaître partiellement puis revenir pendant une période prolongée. Au niveau du scrotum, on remarque un épaissement du tégument dû à la vasocongestion localisée et à la contraction des fibres musculaires et une augmentation de la tension (TRUDEL, 2010).

Mécanisme de l'érection :

L'érection est la succession de 3 phénomènes essentiels :

- **le relâchement de la musculature lisse,**
- **la dilatation artérielle avec remplissage des sinusoides caverneux,**
- **la restriction veineuse.**

L'érection est un phénomène neurologique et vasculaire complexe. Le tonus du muscle lisse pénien résulte d'un équilibre entre les influx nerveux sympathiques et parasympathiques. Une érection nécessite donc une augmentation de l'influx parasympathique mais également une réduction de la stimulation sympathique. Cependant, l'érection est également contrôlée par le monoxyde d'azote qui est relargué par les terminaisons nerveuses non adrénériques-non-cholinergiques et par les cellules endothéliales des corps érectiles (BARBIN, 2011).

Au repos, la verge est à l'état flaccide. Le système sympathique est prédominant et l'ensemble des fibres musculaires lisses et des parois artérielles à destinée pénienne est contracté. Les espaces sinusoidaux sont presque fermés, assurant une circulation sanguine nourrissant les tissus. Lors d'une stimulation sexuelle, le système nerveux parasympathique s'active et le sympathique diminue son activité. Les fibres musculaires lisses se relâchent, la pression intra-caverneuse diminue, permettant aux artères pénienes de faire affluer le sang vers la verge et aux espaces sinusoidaux de se remplir (BARBIN, 2011).

De plus, la stimulation sexuelle va entraîner une libération de monoxyde d'azote. À l'intérieur du muscle, le NO active (sous contrôle des récepteurs P2y) une guanylate-cyclase qui catalyse la conversion de GTP en GMPc. Ce second messager active des protéines kinases spécifiques qui phosphorylent certaines protéines. Il s'en suit (Figure 6) :

- une ouverture des canaux potassiques avec sortie de K^+ responsable d'une hyperpolarisation membranaire,
- la séquestration de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique,
- la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants bloquant l'influx calcique. Lorsque ce taux de calcium diminue, le couple calcium-calmoduline se sépare. La calmoduline se dissocie des chaînes légères de myosine qui se libèrent du filament d'actine. Il en résulte un relâchement du muscle (BARBIN, 2011).

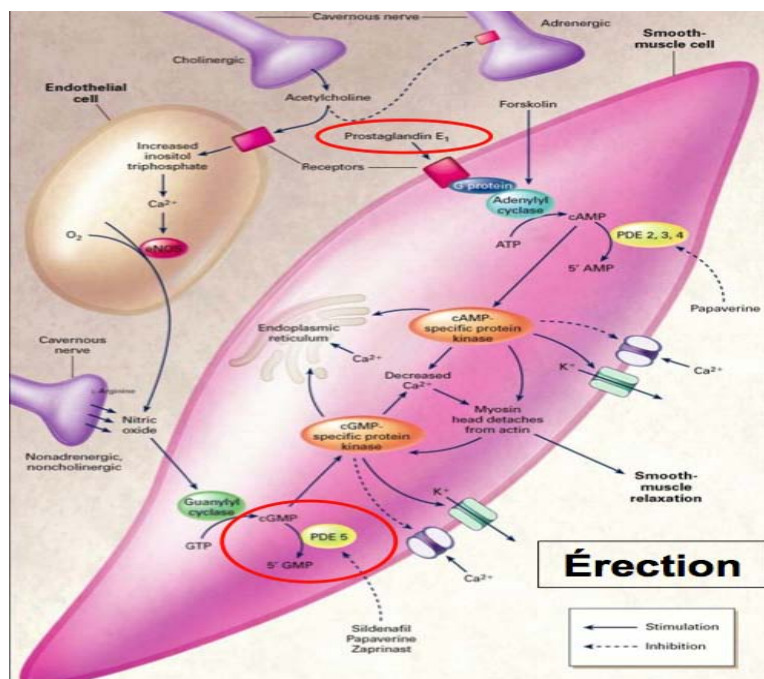


Figure 6 : Mécanisme pharmacologique de l'érection (BARDIN, 2011)

- **La phase du plateau**

Le diamètre du pénis subit **une augmentation vasocongestive involontaire**, en particulier dans la zone du gland. Elle correspond au moment où la rigidité de

l'érection est maximale. Les glandes de Cowper (glandes situées de chaque côté de l'urètre) sécrètent le liquide pré-éjaculatoire et le gland change parfois de couleur à la fin de la phase. Il passe du rose à un rouge-violet en raison de la stase sanguine. Les testicules s'élèvent vers le périnée et leur volume augmente de près de 50% par rapport à leur état au repos (TRUDEL, 2010).

- **L'orgasme**

L'imminence de l'orgasme est ressentie lorsque l'éjaculation semble inévitable et ne peut plus être retenue. Il se caractérise par **l'expulsion du liquide séminal** hors des organes accessoires ou secondaires de reproduction dans l'urètre prostatique et par sa progression vers l'urètre jusqu'au méat urinaire. Ce mouvement s'effectue par des **contractions involontaires** et coordonnées du sphincter de l'urètre, des muscles ischiocaverneux, bulbo-spongieux, transverses profonds et superficiels du périnée (TRUDEL, 2010).

L'orgasme s'accompagne de tensions musculaires, de modifications du rythme respiratoire, de tachycardie, d'une élévation de la tension ainsi que d'une rougeur cutanée (LANGIS, GERMAIN, 2010).

En termes de durée, l'orgasme est la phase la plus courte du cycle de la réponse sexuelle. Il est généralement moins long chez l'homme que chez la femme. Cette différence peut s'expliquer par le fait que chez la femme, la vasocongestion s'étend à toute la région pelvienne, alors que chez l'homme elle se limite aux organes sexuels. (LANGIS, GERMAIN, 2010).

À la différence de la femme, la réaction sexuelle chez l'homme présente une **période réfractaire suivant immédiatement l'orgasme** qui varie en fonction de l'âge, du niveau de stimulation sexuelle et des différences individuelles (LANGIS, GERMAIN, 2010).

Au cours de cette période, l'homme présente une **résistance psychophysiologique** à toute stimulation sexuelle pouvant durer de quelques minutes chez le jeune homme à plusieurs heures chez l'homme plus âgé (LANGIS, GERMAIN, 2010).

- **La phase de résolution**

La phase de résolution signifie la détumescence de la verge qui va retrouver sa flaccidité de base. On assiste à la **disparition des effets de la vasocongestion**. Sur le plan extra-génital, elle se déroule assez rapidement sauf pour la contraction musculaire qui peut perdurer jusqu'à cinq minutes. Le scrotum perd rapidement son apparence congestionnée et tendue et le tégument plissé réapparaît. Les testicules reprennent leur taille initiale et descendent à l'intérieur du scrotum. Cette réaction peut toutefois être rapide ou lente suivant la longueur de la phase du plateau (LANGIS, GERMAIN, 2010).

La détumescence résulte de la remise en tension des fibres musculaires lisses. L'apport artériel se réduit, le sang emprisonné dans la verge s'élimine par les veines cavernueuses permettant la sortie de sang et son renouvellement nécessaire à l'oxygénation des tissus au cours de l'érection.

Autres modèles de réponses sexuelles proposées

En 1977, deux autres médecins américains, Helen Kaplan et Harold Lief ont rajouté à cette physiologie, **la phase de désir** avant la phase d'excitation. Elle est occupée par des idées et des fantasmes érotiques et le souhait d'avoir des rapports sexuels. Elle est difficile à définir précisément mais est toutefois une composante importante de l'activité sexuelle (LANGIS, GERMAIN, 2010).

On peut également citer le modèle de satisfaction subjective de Zilbergelg et Ellison, le modèle cognitif de Walen et Roth ou encore celui de Basson qui énonce le principe selon lequel il ne peut y avoir d'excitation sexuelle sans l'existence d'un sentiment positif envers le partenaire (LANGIS, GERMAIN, 2010).

Pour conclure, de nombreux modèles de réponse sexuelle ont été proposés au cours du 20^{ème} siècle. Chacun présentant une spécificité, ils s'inspirent du modèle de Master et Johnson qui analyse la réponse sexuelle en quatre étapes : **la phase d'excitation, de plateau, d'orgasme, et de résolution.**

1.2. Contrôle de la sexualité

Certains biologistes reconnaissent que **les comportements émotionnels actuels sont le résultat de l'évolution.** L'existence de notre cerveau sexuel émotionnel serait liée à notre besoin de liens affectifs dès notre naissance. Ce besoin se modifie ensuite de manière individualisée, selon nos expériences et nos apprentissages de la vie.

Initialement, les comportements sexuels **chez l'animal** regroupent un ensemble de phénomènes biologiques permettant **la reproduction.** Cependant, chez les animaux dits « évolués » du point de vue cérébral (primates et hominidés), la sexualité intègre déjà des aspects affectifs, émotionnels, et d'attachement, ainsi que le désir et les plaisirs érotiques.

Chez l'être humain, la réponse sexuelle est plus qu'un simple réflexe car elle engage toute notre personne. Le cerveau détermine si les stimuli sont de nature sexuelle ou non. Il peut contrôler la réponse sexuelle soit en intensifiant ses effets, soit en les inhibant. Ce contrôle est sous l'influence de deux grandes régions de l'encéphale : **le cortex cérébral, et le système limbique** (LANGIS, GERMAIN, 2010).

1.2.1. Le cortex cérébral

Il forme la couche superficielle du cerveau. Situé au dessus du cerveau limbique, il occupe 85% du volume cérébral et comporte des milliards de neurones. Cette région

de l'encéphale est constituée de **matière grise**.

Nos capacités de percevoir les signaux de différente nature, de les analyser, d'en déterminer la signification et de commander la réponse la plus appropriée, reposent sur les échanges complexes entre ces cellules nerveuses.

Cependant, le cortex **ne fonctionne pas de manière isolée mais en relation avec les autres structures du système nerveux central**. Il communique avec les autres centres nerveux afin d'intégrer le maximum d'information avant de déterminer la réponse la plus appropriée.

Chaque lobe du cortex accomplit des fonctions spécialisées :

- Le lobe frontal remplit deux fonctions essentielles : il commande, planifie et coordonne les mouvements volontaires. De plus, son rôle dans la détermination de la personnalité est essentiel.

- Les lobes pariétaux, nous permettent de prendre conscience des messages sensoriels provenant des différentes régions de notre corps y compris les régions génitales.

- Le lobe temporal et les régions sous corticales qui lui sont associées inhiberaient constamment la réponse sexuelle. Cette inhibition doit forcément être levée pour qu'un état d'excitation sexuelle puisse apparaître (LANGIS, GERMAIN, 2010).

1.2.2. Le système limbique

Plusieurs centres nerveux intervenant dans le processus de la réponse sexuelle font partie d'une association fonctionnelle : le système limbique ou « paléo-mammalien ». Il grandit essentiellement entre le quinzième mois et 4 ans.

Il est **le siège des émotions**, du contrôle du système nerveux autonome ainsi que du système de récompenses. Bien que plus petit que les hémisphères cérébraux sur

le plan cortical, **le système limbique joue un rôle énorme dans notre fonctionnement.**

Parmi tous ces centres, **l'hypothalamus** présente une importance capitale. Ce centre de contrôle participe aux processus d'adaptation du comportement à l'état physiologique (envie sexuelle, libido). **Son rôle dans l'érection** a été démontré à plusieurs reprises, par exemple une lésion de l'hypothalamus est susceptible d'entraîner des troubles de l'érection. Il présente également des cellules sensibles à la dopamine, neuromédiateur grandement impliqué dans la réponse sexuelle (LANGIS, GERMAIN, 2010).

Le système limbique comprend aussi **les centres du plaisir** dont l'existence a été démontrée chez l'homme et chez l'animal. Les plus importants se situent dans l'hypothalamus et dans le septum (aboutissement de la bandelette olfactive médiale). Ces centres se situent près de structures contrôlant les fonctions sexuelles, d'où **la relation étroite entre activité sexuelle et plaisir**. Physiologiquement, il est perméable à toute logique et sert de filtre aux informations leur donnant une notation émotionnelle, il peut, en outre, être en autonomie par rapport au cortex (LANGIS, GERMAIN, 2010).

Sous l'effet du stress, il interrompt l'activité du néocortex pour se focaliser sur la priorité de survie, nous privant ainsi de notre faculté de penser clairement (syndrome de la page blanche). Il intervient également dans le développement de nos connaissances (LANGIS, GERMAIN, 2010).

Tableau I : Principaux centres cérébraux de régulation de la réponse sexuelle et leurs fonctions (LANGIS, GERMAIN, 2010)

Lobes frontaux (cortex)	Aspects moteurs de la réponse sexuelle Contrôle volontaire de la réponse sexuelle
Lobes pariétaux (cortex)	Orientation sexuelle, pratiques marginales, pulsions sexuelles
Amygdales (système limbique)	Ils génèrent les émotions humaines les plus fondamentales, comme la peur, le désir ou la colère. Ils interviennent dans la recherche de l'attachement et l'établissement de relations durables
Hypothalamus (système limbique)	Régulation de l'orientation sexuelle et des pulsions contrôlées par le système endocrinien et le système nerveux autonome
Thalamus (système limbique)	Expression des émotions
Noyaux septaux (système limbique)	Excitation sexuelle, plaisir et orgasme
Noyaux lenticulaires (système limbique)	Pulsions sexuelles (absence de libido ou hypersexualité)
Hippocampe (système limbique)	Mémoire à long terme (souvenirs à caractère sexuel)

Pour conclure, la sexualité est contrôlée par deux zones :

-Le cortex cérébral comprenant les lobes cérébraux qui régule la motricité de la sexualité, et intègre les stimuli sexuels.

-Le système limbique comprenant l'hypothalamus qui est le siège des émotions.

Chacune de ces zones est responsable d'une activité particulière, la survenue de lésions ainsi que les médicaments peuvent engendrer des troubles de la sexualité.

1.3. Régulation de la réponse sexuelle

1.3.1. Contrôle hormonal

- La testostérone

La testostérone est la **principale hormone stéroïdienne sexuelle masculine**. Elle joue un rôle essentiel dans la différenciation sexuelle des organes génitaux au cours du développement intra-utérin, dans le développement de ces organes et dans l'apparition des caractères sexuels secondaires au moment de la puberté. En plus de ces effets somatiques, la testostérone a aussi des effets psychosexuels, le plus évident étant la **stimulation du désir sexuel chez l'homme et chez la femme** (LEJEUNE et coll., 2013).

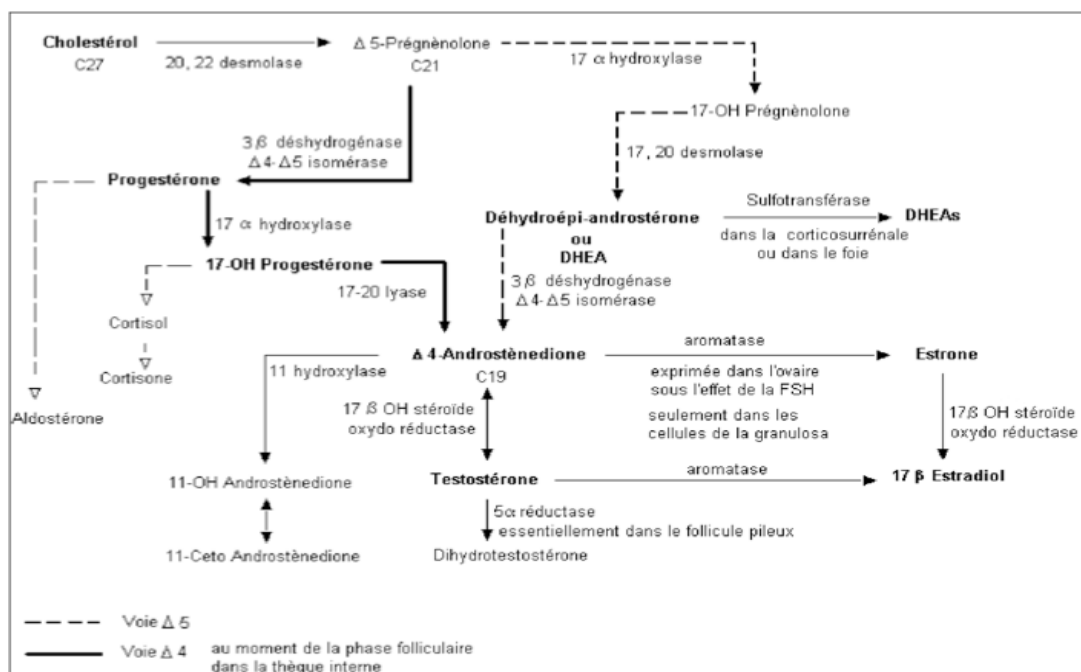


Figure 7 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes

Chez l'homme, elle est synthétisée en majorité à partir du cholestérol sous forme de LDL par les cellules de Leydig (BOURRÉ, 2007).

Chez la femme, la testostérone est synthétisée par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule. Sa concentration 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 (BOURRÉ, 2007).

La testostérone va circuler sous :

- 2% libre,
- 66% liée à la SHBG (glycoprotéine se liant aux hormones sexuelles),
- 32% liée à l'albumine (SNYDER, 2001).

Bien que la testostéronémie libre plasmatique soit faible, elle conditionne une partie de **la pilosité de certaines régions anatomiques et joue un rôle essentiel dans le désir sexuel** (BRAUNSTEIN, 2006 ; ARLT, 2007 ; PALACIOS, 2007).

Une modification de la synthèse en SHBG entraînera une perturbation de la concentration en hormone libre et donc impactera le désir (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 (MESTON, FROHLICH, 2000).

Il existe une relation de cause à effet prouvée entre le taux de testostérone, le désir et les comportements sexuels chez l'homme. La testostérone stimule physiologiquement le désir sexuel, selon un modèle à seuil chez l'homme (BHASIN et coll., 2001) :

- En dessous de ce seuil, il existe une diminution du désir sexuel et des comportements sexuels.

- Au-dessus de ce seuil, il n'y a pas de proportionnalité entre la concentration de testostérone et le désir ou les comportements sexuels, alors que c'est le cas pour la masse musculaire ou la masse osseuse.

Chez les patients traités par analogue de la GnRH dans **les pathologies androgéno-dépendantes** (cancer de la prostate), on note une diminution du désir liée à l'effondrement de la testostérone. Cette baisse du désir est recherchée par des médicaments similaires dans la prise en charge des délinquants sexuels. On note que l'effet ne se manifeste que lentement - il faut 12 mois de traitement pour que la majorité des sujets aient une diminution du désir sexuel (RÖSLER, WITZTUM, 1998).

- **Les oestrogènes**

Les oestrogènes naturels sont composés de 3 hormones principales:

- le 17 β -estradiol qui constitue l'oestrogène de référence,
- l'estrone,
- l'oestriol.

Durant la phase folliculaire, le cholestérol va être transformé en Δ -4-androsténedione sous dépendance de la LH dans la thèque interne. Ces androgènes seront aromatisés en oestrogènes dans les cellules de la granulosa (SNYDER, 2001).

L'oestradiol exerce un **rétrocontrôle négatif** sur la synthèse de LH et FSH. À la fin de la phase folliculaire, l'augmentation de la concentration d'oestradiol va exercer un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, induisant un pic de sécrétion de LH à l'origine de l'ovulation (SNYDER, 2001).

Durant la phase lutéale, la synthèse d'oestradiol sera sous la dépendance des cellules lutéales du corps jaune. L'oestradiol et l'inhibine A, exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, qui inhibe la maturation folliculaire dépendante de la FSH. Le corps jaune va ensuite involuer entraînant alors une diminution de la concentration d'oestradiol mais aussi de progestérone et d'inhibine A (SNYDER, 2001).

Les oestrogènes sont responsables de l'apparition des caractères sexuels féminins à la puberté. Ils agissent au niveau du tractus génital en renouvelant

l'endomètre en début de cycle et en régulant la sécrétion de la glaire au niveau du col utérin. En périphérie, ils régulent le remodelage osseux, la répartition du tissu adipeux. Au niveau hépatique, ils induisent la synthèse de protéines et notamment la SHBG à laquelle ils se fixeront (SNYDER, 2001).

L'oestradiol va circuler sous :

- 2% de forme libre,
- 60% liée à l'albumine,
- 38% liée à la SHBG.

Les oestrogènes augmentent la libido par 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 ce rôle serait minime par rapport à l'action que la testostérone exerce sur la fonction sexuelle. Certaines études montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans les concentrations en oestrogènes chez les femmes avec ou sans désir, et d'autres ne montrent pas d'augmentation de la libido suite à la seule administration d'oestrogènes (BANCROFT, 2005 ; MESTON, FROHLICH, 2000).

De plus, les oestrogènes ont un impact sur les organes sensoriels dont la peau qui est une structure essentielle dans la perception des stimuli externes sexuels. Ils exercent un rôle particulièrement important sur la trophicité vaginale ainsi que sur la lubrification (NAPPI et coll., 2005).

Les œstrogènes régulent la croissance tissulaire. Ils peuvent moduler directement la croissance des fibres musculaires lisses et inhiber le dépôt de certaines protéines comme le collagène, ce qui souligne bien leur rôle dans le maintien de la conformation de structures comme le vagin et le clitoris. Ils interviennent dans la synthèse du NO, puissant vasodilatateur à l'origine de l'augmentation du flux sanguin en régulant l'expression clitoridienne et vaginale de la NO synthétase (RABII, HEDDAT, 2010).

- **La progestérone**

Au cours de la phase lutéale, les cellules lutéales du corps jaune vont sécréter de la progestérone sous contrôle de la LH. L'involution du corps jaune va provoquer une diminution de la concentration de progestérone, induisant des modifications de la muqueuse endométriale à l'origine des 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 5- Δ -4-isomérase.

La progestérone va circuler sous (SNYDER, 2001) :

- 2% de forme libre,
- 80% liée à l'albumine,
- 18% complexé à la SHBG, ou à la transcortine (globuline fixant les corticostéroïdes).

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.

Il existe une discordance entre les différentes études concernant le rôle de la progestérone sur le désir sexuel féminin. Certaines attestent que la progestérone présenterait un effet néfaste sur le désir sexuel en diminuant l'afflux sanguin des zones génitales en diminuant le nombre de récepteurs aux oestrogènes.

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 (MESTON, FROHLICH, 2000).

Peu d'études se sont portées sur l'effet de la progestérone sur la sexualité masculine. Une étude a mis en évidence une **baisse de la libido chez des hommes recevant des injections intramusculaires de progestérone.** Dans d'autres études, la progestérone a été utilisée pour diminuer un désir sexuel excessif. Ce manque

d'études nous empêche de conclure sur le rôle de la progestérone sur la sexualité masculine (HELLER et coll., 1958).

- **La prolactine**

La prolactine est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes au niveau de l'antéhypophyse. **Elle est surtout responsable du déclenchement de la lactation chez les mammifères.** Sa libération est sous le contrôle de facteurs centraux provenant de l'hypothalamus et périphériques. Comme pour un grand nombre d'hormones hypophysaires, la libération de la prolactine se fait de façon pulsatile toutes les 90 minutes (FRIESEN et coll., 1970).

Le contrôle hypothalamique de la sécrétion de prolactine est principalement un contrôle de type inhibiteur. Il se fait grâce à la dopamine par la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 situés sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse (CARON et coll., 1978).

Le GABA et la somatostatine ont également un rôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. D'autres médiateurs stimulent quant à eux sa libération : le VIP la sérotonine, ou encore l'hormone thyroïdienne (TOURAINÉ, GOFFIN, 2005).

La régulation périphérique est rendue possible par diverses hormones stéroïdiennes :

- **L'oestradiol** exerce un rôle prépondérant dans cette régulation en stimulant cette sécrétion.
- **La testostérone** pourrait avoir un effet stimulateur sur la sécrétion de prolactine mais probablement par le biais d'une aromatisation en œstrogènes.
- Le rôle de **la progestérone** n'est pas encore élucidé. Il semblerait que l'utilisation d'un macroprogestatif chez des patientes présentant une hyperprolactinémie induise une diminution du taux de prolactine (SITRUK-WARE et coll., 1985).

Chez les hommes et les femmes, les cas d'hyperprolactinémie sont responsables de troubles de la sexualité qui régressent lorsque les taux de prolactine se normalisent.

Chez les hommes, elles sont responsables :

- d'une baisse ou absence de la libido,
- de troubles de l'érection,
- d'une galactorrhée et d'une gynécomastie.

Chez la femme, elles entraînent :

- des troubles de la libido avec anorgasmie,
- des troubles des règles,
- une galactorrhée,
- une sécheresse vaginale entraînant des dyspareunies,
- une infertilité.

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 (BRODY, KRÜGER, 2006).

- **La DHEA/DHEAs**

La déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (DHEAs) sont des stéroïdes sécrétés en majorité par la corticosurrénale sous contrôle de l'ACTH. La principale action biologique de ces hormones est liée à leur conversion en androgènes: testostérone, **dihydrotestostérone**, **androstènedione** et en **oestradiol** par des enzymes dans les tissus périphériques. La DHEA et la DHEAs sont également considérées comme des neurostéroïdes car elles sont également synthétisées au niveau du cerveau (BEAULIEU, ROBEL, 1998).

La DHEA circule dans le plasma sous sa forme libre DHEA et sous sa forme sulfoconjuguée DHEAs. Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Cette diminution est liée à une baisse de la sécrétion surrénalienne. 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 de façon pulsatile et la DHEAS en continu (ARLT et coll., 2006).

Chez l'animal, la DHEA a un effet inhibiteur de l'action apaisante des récepteurs GABA et un effet de stimulation des récepteurs NMDA. De plus, elle possède **une activité stimulante d'éveil qui peut expliquer partiellement ses effets sur la libido** (BELAISCH, 2002).

L'effet de la DHEA sur la fonction sexuelle masculine s'avère **peu concluant**.

Chez la femme après 70 ans, on remarque une diminution de la libido par la diminution de l'effet androgénique. Avant 70 ans, les modifications éventuelles du désir sexuel chez la femme ne sont pas imputables au taux de DHEA (SPARK, 2002).

- **L'ocytocine**

L'ocytocine est un peptide synthétisé par les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et elle est transportée dans l'hypophyse où elle sera stockée. Sa libération est sous la dépendance d'influx nerveux dus à des mécanorécepteurs situés au niveau du col de l'utérus durant l'accouchement, et après succion du mamelon. Elle suit un rythme nyctéméral et menstruel. On observe un pic de sécrétion au moment de l'ovulation et sa concentration sera plus importante au cours de la phase lutéale que de la phase folliculaire (ANDERSON-HUNT, DENNERSTEIN, 1995).

De plus, le taux d'ocytocine **augmente pendant la phase d'excitation et la phase d'orgasme dont l'augmentation est en rapport avec l'intensité de l'orgasme**. Elle va 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, FROHLICH, 2000).

Au niveau du système nerveux central, **l'ocytocine jouerait un rôle dans l'attachement au partenaire sexuel ainsi que dans le comportement maternel.**

- **L'alpha-MSH**

L'alpha-MSH provient de l'hydrolyse d'une prohormone : la pro-opiomélanocortine dont la sécrétion est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cinq types de récepteurs ont été impliqués dans la régulation de sa sécrétion (MC1R-MC5R). La mélanocortine intervient dans des fonctions physiologiques variées comme (CRAGNOLINI, SCIMONELLI et coll., 2000) :

- la pigmentation de la peau,
- la douleur,
- la fonction cortico-surrénalienne,
- le comportement alimentaire,
- la fonction sexuelle.

L'administration d'analogues de l'alpha-MSH 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 coll., 2004).

L'administration d'alpha-MSH dans les ventricules cérébraux entraîne une érection et influence le comportement sexuel de nombreuses espèces animales (WESSELLS et coll., 2000).

Il a été avancé que la mélanocortine interviendrait dans l'initiation du désir et de l'excitation chez la femme. En effet, on note qu'au moment de l'ovulation les oestrogènes activent les récepteurs mélanocortiques. 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 coll., 2004).

- **Les phéromones**

Les phéromones sont des substances chimiques volatiles capables de produire une réaction physiologique semblable à une hormone et déterminent une adaptation comportementale et endocrinienne après traitement de l'information par l'hypothalamus (MESTON, FROHLICH, 2000).

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 (FREY, 2003). Il est établi depuis longtemps que ces phéromones émettent des messages à caractère sexuel. **Elles augmentent l'attractivité entre le mâle et la femelle et favorisent l'accouplement** (MESTON, FROHLICH, 2000).

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. Dix stéroïdes ont été trouvés dans la sueur axillaire humaine dont trois ont été décrits comme des **phéromones** : **l'androstenone, l'androstenol et l'androstadienone. Pour être détectées, ces molécules doivent subir une transformation par des bactéries présentes au niveau de la peau** (LOPÈS, POUDAT, 2013).

On peut également rappeler que **les gènes des systèmes olfactifs** chez les hominidés ont été altérés au cours de l'évolution. Plus de 90% des gènes spécifiques à la détection des phéromones présentent une altération. Ainsi, l'olfaction qui est un facteur majeur chez les mammifères non primates, devient secondaire chez les hominidés. Chez l'homme, on observe encore des effets olfactifs mais qui seraient résiduels. Cela peut confirmer pourquoi les études chez l'homme sont peu concluantes sur la sexualité, et que les effets observés sont surtout physiologiques (synchronisation du cycle menstruel) (LOPÈS, POUDAT, 2013).

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).

Tableau II : Effets des neuromédiateurs sur les fonctions sexuelles

HORMONE	DÉSIR	EXCITATION	ORGASME	AUTRES ASPECTS
TESTOSTÉRONE	+	+	+	CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES
ŒSTROGÈNE	+	+	+	CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES, SENSIBILISATION DE LA PEAU
PROGESTÉRONE	-	-	-	
PROLACTINE	-	-	-	LACTATION
OCYTOCINE	+	+	+	ATTACHEMENT
DHEA	+			VIEILLISSEMENT CUTANÉ
ALPHA-MSH	+	+		PIGMENTATION DE LA PEAU, COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, DOULEUR
PHÉROMONES	+			

1.3.2. Régulation nerveuse

L'importance du contrôle exercé par les neurones du système nerveux central sur nos comportements sexuels est universellement reconnue. Mais le mécanisme par lequel ces cellules communiquent entre elles reste flou.

Les neurones stimulés libèrent des neurotransmetteurs, des messagers, dont le rôle est de stimuler ou d'inhiber d'autres cellules nerveuses : **il s'agit principalement de la dopamine, de la sérotonine, de la noradrenaline et de l'acétylcholine.**

Pendant longtemps, les chercheurs ont pensé que seuls ces neuromédiateurs étaient impliqués dans ce contrôle, mais il s'avère que des centaines de neuropeptides prennent également part à cette régulation.

- **Activités alpha-1 et alpha-2 adrénergiques**

- *Activité alpha-1-adrénergique*

Elle a une action paradoxale sur la sexualité (TRUDEL, 2000) :

- Elle peut **augmenter le désir et l'excitation** et favoriser l'action de la dopamine, de la testostérone, de l'acétylcholine, de la vasopressine et de la prostaglandine.
- Elle est également reliée à l'anxiété et à la vasoconstriction qui peut **nuire à l'activité sexuelle.**

- *Activité alpha-2-adrénergique*

Elle a un effet inhibiteur qui réduit le désir et l'excitation.

Chez l'homme, des récepteurs adrénergiques au niveau des centres cérébraux sont associés à l'érection et à l'éjaculation. Les agonistes alpha-adrénergiques comme **la noradrénaline** activent les terminaisons nerveuses sympathiques provoquant ainsi **la contraction des fibres musculaires lisses trabéculaires du pénis et sa détumescence**, les agonistes alpha-2 génèrent des réponses identiques.

Les médiateurs adrénergiques semblent également jouer un rôle physiologique **dans l'excitation sexuelle féminine**. Des expériences préliminaires suggèrent que des mécanismes adrénergiques modulent le tonus musculaire lisse. La noradrénaline (agoniste alpha-1 et alpha-2) provoque une contraction dose dépendante des muscles lisses vaginaux. Les antagonistes sélectifs alpha-1 et alpha-2 inhibent cette contraction. Ces observations suggèrent que la médiation de la réponse contractile passe par des nerfs adrénergiques (TRUDEL, 2000).

- **Activité bêta-2-adrénergique**

Elle favorise l'excitation sexuelle mais contribue aussi à augmenter l'anxiété qui peut nuire à l'activité sexuelle (TRUDEL, 2000).

- **Activité dopaminergique**

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant à la famille des cathécolamines. Elle est synthétisée à partir de la tyrosine par les neurones de la substance noire et ceux de l'aire tegmentale mais également au niveau de l'hypothalamus. Les projections dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale vers le système **sont impliquées dans l'olfaction, la mémoire et les émotions**. La dopamine intervient également dans le **système de récompense en rapport avec la quête de plaisir**. L'action de la dopamine sur le comportement sexuel est régulée par les **récepteurs D2** (MESTON, FROHLICH, 2000).

La dopamine va exercer différents rôles en fonction de son lieu d'action :

- Dans la voie nigro-striée, située au niveau de la substance grise, elle influence l'activité motrice.
- Dans la voie mésolimbique, elle régule la vie émotionnelle comme le plaisir ainsi que la copulation.
- Dans l'aire préoptique médiane située dans l'hypothalamus, elle contrôle les réflexes génitaux et spécialement la motivation sexuelle.

Les premières preuves de l'influence de la dopamine sur le comportement sexuel furent recueillies lors de l'utilisation de médicaments pour traiter les psychoses ou la maladie de Parkinson. L'administration de **L-dopa**, précurseur de la dopamine chez des patients parkinsoniens, a entraîné **une augmentation de la libido** ainsi que des érections. Plus récemment, d'autres agonistes dopaminergiques comme l'apomorphine ont induit des érections, confirmant l'action facilitatrice de la dopamine sur la sexualité. **Les antipsychotiques qui se caractérisent par leur blocage dopaminergique** ont présenté des **effets néfastes sur la sexualité** comme des baisses de la libido et des troubles de l'érection. Ces données ont mis en avant

l'action facilitatrice qu'avait la dopamine sur la sexualité (MESTON, FROHLICH, 2000).

L'aire préoptique médiane localisée dans l'hypothalamus est essentielle à la régulation du comportement sexuel. Son rôle en tant que centre d'intégration pour la régulation du comportement sexuel a été confirmé lors de la présence de lésions qui altèrent le comportement sexuel (HEIMER, LARSSON, 1966) ou par sa stimulation qui facilite l'érection et l'éjaculation (GIULIANO et coll., 1997). De plus, l'administration intra-APOM d'agonistes dopaminergiques facilite la copulation, les réflexes génitaux et la motivation sexuelle chez les rats, alors que les antagonistes les diminuent (MALSBUY, 1971).

Il a été démontré que la libération de dopamine dans l'aire préoptique médiane était sous le contrôle de différentes substances : la testostérone et ses métabolites (l'œstradiol et la DHT). En effet, **la testostérone** est importante pour maintenir un taux basal élevé de dopamine et pour permettre une augmentation de sa libération suite à des stimuli. L'œstradiol quant à elle, maintient un taux basal important mais la présence de DHT est nécessaire pour entraîner une augmentation de sa libération. En revanche, la DHT seule est insuffisante pour augmenter les taux de dopamine (HULL et coll., 2004).

Les androgènes maintiennent ce taux de dopamine en régulant la production de NO par action sur la NO synthétase. Le glutamate, par l'intermédiaire des récepteurs NMDA, a également un rôle dans la libération de dopamine. Cette augmentation de NO dans l' APOM augmenterait le taux de dopamine extracellulaire et prolongerait la présence de dopamine dans la synapse par inhibition de son transporteur (DOMINGUEZ, HULL, 2005).

Un blocage des récepteurs dopaminergiques peut donc entraîner une perte de désir sexuel chez la femme et chez les hommes et entraîner parallèlement une hyperprolactinémie responsable à son tour de troubles sexuels multiples.

- **Activité sérotoninergique**

La sérotonine est un neurotransmetteur synthétisé à partir du tryptophane. Elle est impliquée dans **la régulation de l'humeur** et donc dans les phénomènes d'anxiété et de dépression. Dans la région limbique, elle intervient dans **le contrôle du plaisir** et de **la motivation**.

Le rôle de la sérotonine sur le comportement sexuel a dans un premier temps été étudié chez le rat. Il a été montré que des micro-injections de fortes doses de sérotonine dans l'aire préoptique médiane **diminuaient le comportement sexuel des rats**. Au contraire une diminution de l'activité sérotoninergique, due à des lésions des neurones dans le noyau du raphé ou par inhibition de synthèse, facilite la copulation chez les rats (MESTON, GORZALKA, 1992).

Chez l'homme et la femme, la **diminution de la fonction sexuelle est liée à la stimulation du récepteur central 5-HT₂**. En fonction du type de récepteurs qu'elle active, **la sérotonine peut inhiber ou faciliter les comportements sexuels** (MESTON, GORZALKA, 1992).

Les récepteurs de type 5-HT_{1A} largement distribués dans le système limbique sont la cible privilégiée de nombreux anxiolytiques et antidépresseurs. Leur stimulation inhibent l'érection mais facilite l'éjaculation. Les études ont montré que les récepteurs 5-HT_{1C} auraient également un impact sur la sexualité par son action inductrice chez la femme, mais inhibitrice chez l'homme (MESTON, GORZALKA, 1992).

Au niveau périphérique, la sérotonine exerce un effet inhibiteur sur l'excitation sexuelle et l'orgasme dans les deux sexes. Elle est responsable de vasodilatations ou vasoconstrictions en fonction des récepteurs stimulés. Ces mécanismes interviennent notamment dans l'afflux sanguin des organes génitaux et peuvent être à l'origine d'une altération sur la fonction sexuelle (FROHLICH, MESTON, 2000).

Les troubles de l'érection, de l'éjaculation ou la baisse de la libido, induits par des médicaments augmentant le taux neuronal de sérotonine démontrent que l'augmentation de **la transmission sérotoninergique cérébrale est responsable de perturbations de la fonction sexuelle.**

- **Activité gabaergique**

Chez le rat, le GABA semble diminuer le comportement sexuel. Il est possible que chez l'homme, il exerce une **action inhibitrice sur l'excitation**. Son action sédatrice peut cependant réduire les réponses de peur ou d'évitement liées à l'activité sexuelle. À l'heure actuelle, aucune étude ne démontre formellement le rôle direct du GABA sur la fonction sexuelle. Les récepteurs du GABA sont la cible de plusieurs médicaments comme les benzodiazépines, ou encore l'alcool, dont leur rôle est de favoriser l'action du GABA. (TRUDEL, 2010 ; MESTON, FROHLICH, 2000)

- **Activité cholinergique**

L'activité cholinergique a un rôle excitant. Elle est en cause dans le phénomène de **l'érection** et de **la lubrification**. Par son action sur le système limbique, cette activité a un effet médiateur sur les pensées, les attitudes et la mémoire sexuelle. L'activité cholinergique est aussi associée aux rythmes thêta qui accompagnent l'activation sexuelle de l'orgasme (MESTON, FROHLICH, 2000).

Chez l'homme, le pénis reçoit une innervation de type cholinergique qui interviendra dans le processus de l'érection mais dont le rôle n'est pas majeur. L'acétylcholine est libérée par les terminaisons nerveuses parasympathiques des nerfs caverneux. Elle provoque la libération de NO par les cellules endothéliales. De plus, elle inhibe la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques (BARBIN, 2010).

- **Activité non adrénergique non cholinergique**

- *VIP*

Le polypeptide intestinal vasoactif est un neurotransmetteur non adrénergique et non cholinergique qui, comme le monoxyde d'azote **pourrait jouer un rôle dans l'augmentation du flux sanguin, la lubrification et les sécrétions vaginales** (RABII, HEDDAT, 2010).

- *NO*

Le monoxyde d'azote est un médiateur essentiel au mécanisme de l'érection et de la vasocongestion clitoridienne. Il intervient dans la régulation du système non adrénergique non cholinergique. Il est libéré à la fois par les terminaisons parasympathiques des nerfs caverneux au niveau des fibres lisses du pénis et à la fois par les cellules endothéliales (BARBIN, 2010).

Une stimulation sexuelle induit des impulsions neuronales provoquant la libération de NO via la NO synthétase au niveau du nerf caverneux. Le NO va diffuser dans les cellules musculaires et active, une guanylate-cyclase dont le rôle est d'hydrolyser le GTP en GMPc. Cette augmentation de la concentration de GMPc conduira à l'érection (MESTON, FROHLICH, 2000).

Tableau III : Effets des neuromédiateurs sur les fonctions sexuelles

ACTIVITÉ	DÉSIR	EXCITATION	ORGASME	ANXIÉTÉ, PEUR, ÉVITEMENT
ALPHA-1-ADRENERGIQUE	+	+		+
ALPHA-2-ADRÉNERGIQUE	-	-		
BÉTA-2-ADRÉNERGIQUE	+	+		+
GABAERGIQUE		-		
CHOLINERGIQUE	+	+	+	
DOPAMINERGIQUE	+	+	+	
SEROTONINERGIQUE	-	-	-	-
VIP		+		
NO		+		

Pour conclure : ces neuromédiateurs et hormones peuvent faciliter ou au contraire inhiber les comportements sexuels.

Les hormones sexuelles sont responsables de l'apparition des caractères sexuels, **la testostérone et les oestrogènes facilitent le désir, l'excitation et l'orgasme. Une diminution de leur taux circulant peut-être à l'origine de troubles sexuels.**

Concernant les neuromédiateurs, on retiendra essentiellement la **dopamine pour son action facilitatrice et la sérotonine pour ses effets néfastes** (sauf dans le cas où son augmentation est recherchée pour le traitement des éjaculations précoces). L'impact des médicaments sur les différentes fonctions sexuelles se fait en interférant les systèmes de transmission nerveux.

1.4. Dysfonctions sexuelles

La dysfonction sexuelle **est l'incapacité pour une personne d'avoir une ou toutes les étapes de l'acte sexuel**. Ces étapes comprennent le désir, l'excitation, l'orgasme et la résolution (LANGIS et GERMAIN, 2010).

Plusieurs classifications de dysfonctions sexuelles ont été proposées. Nous retiendrons ici celle proposée par l'American Psychiatric Association dans le **DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux**.

Selon cette dernière, les quatre catégories de dysfonctionnements sexuels sont :

- *les troubles du désir sexuel*, avec la baisse du désir sexuel et l'aversion sexuelle,
- *les troubles de l'excitation sexuelle*,
- *les troubles de l'orgasme*,
- *les troubles sexuels avec douleur comme la dyspareunie, le vaginisme et le priapisme*.

1.4.1. Troubles du désir

Le désir sexuel peut être considéré comme ce qui constitue les mobiles de l'activité sexuelle, qu'il s'agisse de la pulsion, de la libido, de l'appétit sexuel ainsi que de l'intérêt, de la motivation et de l'excitation sexuelle.

Depuis toujours, le dimorphisme sexuel a opposé dans le désir, la femme et l'homme. Le désir masculin, captatif, primaire, se focalisant sur l'objectif final, c'est-à-dire le rapport sexuel selon un mécanisme relativement simple de besoin récompense. Le désir féminin peut être secondaire, indirect, se nourrissant de la relation et de la tendresse dans un réseau émotionnel.

Rosemary Basson montre que la motivation sexuelle de la femme est plus complexe qu'une simple présence ou absence de désir. Elle énonce le principe selon lequel il

ne peut y avoir d'excitation sexuelle sans l'existence d'un **sentiment positif envers un partenaire**. Chez l'homme, la motivation relève surtout d'un besoin de se libérer d'une tension sexuelle alors que chez la femme, l'intimité et les sentiments ressenties sont des prérequis essentiels au désir de s'engager dans la relation sexuelle (LANGIS et GERMAIN, 2010).

Basson présente le **sentiment d'intimité** comme un élément important du désir qui favoriserait l'excitation. Des facteurs comme la fatigue, un manque d'intérêt pour la sexualité, un problème physique ou un manque de partenaire régulier diminue cette motivation (LANGIS et GERMAIN, 2010).

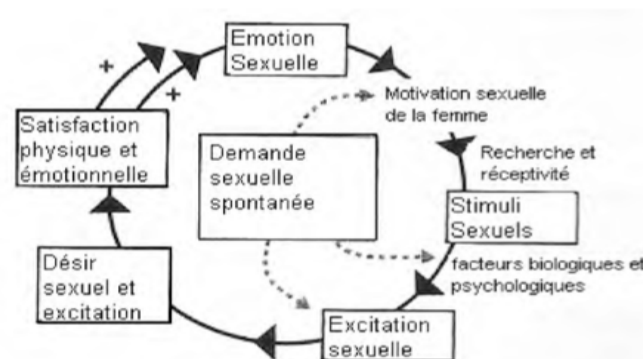


Figure 8 : Le modèle cognitif de Basson (LANGIS, GERMAIN, 2010)

La baisse du désir sexuel se définit par une déficience (ou absence) persistante ou répétée de pensées imaginatives d'ordre sexuel et/ou de désir d'activité sexuelle ou de réceptivité à celle-ci, qui cause une souffrance personnelle. Elle est à l'origine d'une diminution de la fréquence des activités sexuelles ou de leur disparition (COUR, BONIERBALE, 2013).

1.4.2. Troubles de l'excitation

- **Troubles de la lubrification chez la femme**

Les troubles de l'excitation chez la femme sont définis par l'incapacité persistante ou répétée à atteindre, ou à maintenir jusqu'à l'accomplissement de l'acte sexuel, une activité sexuelle adéquate causant de la souffrance personnelle qui peut être

exprimé comme un manque d'excitation subjective, ou de lubrification/gonflement génital ou d'autres réactions somatiques (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Les troubles chez la femme regroupent **plusieurs entités cliniques**.

La plus connue correspond à un défaut de vasodilatation génitale et de lubrification en réponse à une stimulation sexuelle correspondant à un trouble objectif.

Récemment a été individualisé le trouble sexuel subjectif de l'excitation, en rapport avec une diminution de la sensation d'excitation. Toutes les études cliniques ont rapporté l'absence de corrélation entre la réponse physiologique, c'est-à-dire les signes d'excitation au niveau génital et la réponse subjective, ce qui rend difficile l'évaluation clinique et la prise en charge de ces troubles (COUR, METHORS, 2013).

Les causes de troubles de l'excitation chez la femme sont multiples. Ils peuvent être d'origine vasculaire avec une diminution du flux artériel entraînant une insuffisance vasculaire clitoridienne et vaginale, neurologique, endocrinienne ou encore iatrogène suite à la prise d'un médicament (COUR, METHORS, 2013).

- **Troubles de l'érection chez l'homme**

La dysfonction érectile est une maladie fréquente touchant majoritairement le sujet âgé et responsable d'une dégradation de la qualité de vie, tant pour l'homme que pour le couple. De nombreux facteurs peuvent interférer sur la qualité de l'érection comme l'âge, l'hypertension artérielle, les maladies cardio-vasculaires, le diabète, le tabac, l'alcool, les troubles psychiatriques, mais également les médicaments. Il est parfois difficile de faire la part des choses entre l'impact de la pathologie sur le sujet, et les médicaments pris par celui-ci (BONDIL, 2004).

Les troubles de l'érection, dysfonction érectile ou encore impuissance **sont définis par l'incapacité persistante ou récurrente pour un homme à obtenir ou à maintenir une érection de pénis suffisante pour permettre une activité sexuelle.**

La dysfonction érectile peut être modérée, se manifestant par une diminution de la rigidité, de la taille ou de la dureté de l'érection ou bien plus sévère allant jusqu'à l'absence totale de rigidité (BONDIL, 2004).

Une des plus importantes **études sur l'épidémiologie** de la dysfonction érectile est la MMAS. Cette étude fut réalisée par questionnaire sur un échantillon représentatif de 1709 hommes américains âgés de 40 à 70 ans entre 1987 et 1989. Elle confirma la forte prévalence de la dysfonction érectile dans la population. **Globalement, la probabilité pour un homme entre 40 et 79 ans d'être touché par une dysfonction érectile à un moment de sa vie a été évaluée à 52 %. L'étude montre que la prévalence augmente avec l'âge, passant de 15 % chez les moins de 45 ans à 44 % après 45 ans** (BONDIL, 2004).

À la différence des troubles de l'excitation chez la femme, les troubles de l'érection chez l'homme sont facilement identifiables et ont été la dysfonction sexuelle la plus étudiée, ce qui a conduit à la mise sur le marché de plusieurs traitements médicamenteux de plus en plus efficace ayant permis à certains hommes de retrouver confiance en eux.

1.4.3. Troubles orgasmiques

- **Retard ou absence d'orgasme**

Selon Masters et Johnsons et Kaplan, **la dysfonction orgasmique est une inhibition de la réponse orgasmique** qui peut être primaire si aucun orgasme n'a jamais été ressenti ou secondaire si ce problème s'est développé après une période où l'orgasme était ressentie (TRUDEL, 2000).

L'anorgasmie est un trouble fréquent se définissant par l'impossibilité pour une femme d'obtenir un orgasme que ce soit par pénétration vaginale ou par stimulation clitoridienne. Elle est dite primitive lorsque la femme n'a jamais connu de relation sexuelle satisfaisante, ou secondaire à une grossesse, une pathologie endocrinienne ou iatrogène (TRUDEL, 2000).

- **Troubles de l'éjaculation**

- Éjaculation précoce

De nombreuses définitions ont été proposées en fonction de critères retenus comme la durée du rapport, le contrôle exercé par l'homme, le nombre d'orgasme de la partenaire. Nous retiendrons ici la définition du DSM-V qui comporte à la fois des critères associés à la capacité de contrôle de l'homme et des critères liés à des facteurs extérieurs à celui-ci (TRUDEL, 2000).

Elle se définit lorsque l'individu éjacule fréquemment à la suite d'une stimulation sexuelle minimale ou avant, pendant ou juste après la pénétration et ce, sans qu'il le souhaite. Elle survient lorsqu'un certain seuil d'excitation encore appelé « point de non retour » est atteint. Elle résulte d'une excitation trop importante du centre orgasmique et n'est que rarement, secondaire à une sensibilité accrue des zones érotiques. L'éjaculation précoce est responsable d'une perte de confiance en soi, d'une dévalorisation, d'une altération de la qualité de vie pour le couple ainsi que du développement d'autres dysfonctions sexuels (TRUDEL, 2000).

On peut distinguer :

- L'éjaculation prématurée primaire qui intervient avant la pénétration vaginale ou moins d'une minute après celle-ci ; avec l'incapacité à contrôler ce réflexe lors de toutes ou presque toutes les pénétrations et comportant des conséquences personnelles négatives telles que peine, mal-être, frustration évitement de l'intimité sexuelle.

- L'éjaculation prématurée secondaire ou acquise correspond à une dysfonction « symptôme » apparue brutalement ou progressivement après une période où le sujet avait un délai éjaculatoire satisfaisant.

- Éjaculation rétrograde

Elle se caractérise par une éjaculation qui ne se fait pas vers l'extérieur, mais vers l'intérieur du corps en direction de la vessie. Elle est due à une insuffisance du sphincter lisse de la vessie. Elle entraîne une impossibilité d'insémination et s'accompagne de sensations orgasmiques parfois émoussées (TRUDEL, 2000).

- Éjaculation retardée

Le DSM-V la définit lorsque l'homme présente un retard dans l'obtention de l'orgasme ou une absence d'orgasme. Elle fait suite à une phase d'excitation sexuelle normale. L'homme peut éprouver des sensations érotiques normales et présente une érection ferme pendant le coït, qui en dépit de tous les efforts et du besoin d'éjaculer du sujet, ne se termine pas par l'éjaculation ou encore se termine par une éjaculation extrêmement retardée (TRUDEL, 2000).

Les recherches sur l'éjaculation retardée sont moins nombreuses que les autres dysfonctions sexuelles masculines. C'est une dysfonction sexuelle moins fréquente qui d'une certaine manière **est l'inverse de l'éjaculation précoce**.

1.4.4. Troubles sexuels liés à des douleurs

- **Dyspareunie**

La dyspareunie consiste essentiellement en **l'apparition de sensations douloureuses pendant le coït et l'activité sexuelle**. Le DSM-V considère qu'il y a dyspareunie lorsqu'une douleur génitale persistante et récurrente est associée à l'activité sexuelle soit chez l'homme soit chez la femme, et que ce problème cause une détresse marquée personnelle ou interpersonnelle. Ce problème ne doit pas être la résultante du vaginisme ou d'un manque de lubrification (TRUDEL, 2000).

On distingue 2 types de dyspareunie :

- **La dyspareunie d'introduction**, superficielle, au niveau de l'orifice vulvaire est due le plus souvent à une inflammation, une infection de la glande de Bartholin, ou une atrophie oestrogénique médicamenteuse.

- **La dyspareunie profonde** se caractérise par des douleurs ressenties au niveau du ventre et du pelvis, par une pénétration profonde, liées à une affection de l'appareil génital.

- **Vaginisme**

Le vaginisme est un **trouble psychophysiologique qui rend difficile sinon impossible l'acte sexuel**. Il se manifeste dans le tiers inférieur du vagin et consiste en une contraction spasmodique et involontaire de la musculature lors d'une tentative de pénétration. **En pratique, il n'existe pas de vaginisme iatrogène médicamenteux** (TRUDEL, 2010).

- **Priapisme**

Le priapisme est défini comme une **érection anormalement prolongée au-delà de deux heures**, irréductible et survenant en l'absence de désir sexuel. Cette érection devient très douloureuse et le retour à la flaccidité ne peut être obtenu par le patient. Il résulte une dysfonction de la circulation sanguine dans la verge se traduisant par un engorgement persistant et donc par une rigidité continue (BLETRY, 2009).

On distingue plusieurs types de priapisme :

Le priapisme à bas débit, le plus urgent et le plus courant. C'est la conséquence directe d'une anomalie du retour veineux due à des **causes hématologiques** (leucémie, trouble de la coagulation, drépanocytose).

On peut aussi citer des **causes non hématologiques**, qui n'en sont pas moins importantes, comme **les causes iatrogènes** :

- Les injections intra-caverneuses en sont la cause la plus fréquente ; avec des priapismes dans 1% des cas d'injections de prostaglandines et jusqu'à 17% des cas ayant reçus une injection de papavérine,
- Instillations intra-urétrales de prostaglandine,
- Les psychotropes, les alpha-bloquants, ou bien les IPDE5 à fortes doses,
- La consommation de drogues (marijuana, alcool).

Le priapisme à haut débit suppose une augmentation du flux artériel de manière prolongée et non régulée, ce qui est lié en général à un traumatisme périnéal, voire à une lésion d'une artère caverneuse lors d'une injection intracaverneuse qui peuvent engendrer une fistule.

Le priapisme est une urgence médicochirurgicale. C'est un symptôme dont l'origine iatrogène est de plus en plus fréquente. Il nécessite un traitement afin d'éviter des séquelles histologiques qui entraîneraient ultérieurement des troubles de l'érection. En l'absence de traitement, il peut disparaître tout en laissant une fibrose extensive des corps caverneux responsable d'impuissance.

Conclusion :

Les dysfonctions sexuelles ne concernent pas uniquement la personne qui les vit mais le couple et sont source de mal-être. Un patient peut ressentir un ou plusieurs troubles sexuels associés. Les médicaments incriminés dans les troubles de la sexualité peuvent donc entraîner :

- *des troubles du désir sexuel,*
- *des troubles l'excitation sexuelle,*
- *des troubles de l'orgasme,*
- *des troubles sexuels avec douleur comme la dyspareunie (avec comme réaction le vaginisme) et le priapisme.*

PARTIE 2 : LES MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LES DYSFONCTIONS SEXUELLES

2.1. Les psychotropes

L'usage de molécules actives dans les troubles psychiatriques s'est généralisé vers le milieu des années 1950 aux États-Unis. L'utilisation des psychotropes a bénéficié de deux sortes d'avantages. Le premier est lié au **diagnostic des pathologies mentales** qui devient de plus en plus objectif et fiable, tel qu'il est décrit dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Le second tient aux études des bases biologiques des maladies mentales, stimulées par une meilleure connaissance des mécanismes d'action des psychotropes et par la naissance d'une nouvelle discipline, **la psychiatrie biologique**.

La classification des psychotropes repose sur leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Nous retiendrons la classification de 1956 de Delay et Deniker, psychiatres français, qui sera validée par le congrès mondial de psychiatrie de 1961 (GUELFY, ROUILLON, 2012).

Cette classification se compose des éléments suivants :

Les psycholeptiques diminuant l'activité mentale qui comprennent :

- Les hypnotiques,
- Les neuroleptiques,
- Les anxiolytiques,
- Les anesthésiques généraux.

Les psychoanaleptiques augmentant l'activité mentale que sont :

- Les noo-analeptiques (amphétamine),
- Les antidépresseurs,
- Les psychostimulants (caféine).

Les psychodysléptiques perturbant l'activité mentale que sont :

- Les hallucinogènes (LSD),
- Les toxicomanogènes (morphiniques),
- L'alcool.

Le Lithium qui est un thymorégulateur

Nous nous intéresserons ici aux neuroleptiques, aux antidépresseurs, aux anxiolytiques et aux thymorégulateurs.

2.1.1. Les neuroleptiques

La première description des principaux effets psycho-physiologiques de ces molécules fut établie par Delay et Deniker en 1957. Les neuroleptiques sont ainsi utilisés car ils entraînent un état d'indifférence psychomotrice, réduisent les troubles psychotiques aigus et chroniques et agissent sur les états d'excitation et d'agitation.

Les neuroleptiques peuvent être classés selon leur structure chimique ou selon leurs effets cliniques. Les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Cependant, la formule chimique ne permet pas de prédire de façon exacte, les effets thérapeutiques d'un médicament (FRANCK, THIBAUT, 2005).

Classification selon les effets cliniques :

- ♦ **Incisifs** : neuroleptiques capables de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire.
- ♦ **Sédatifs** : traitement de l'angoisse et de l'agitation psychotique, entraînant des troubles neurovégétatifs (sommolence, hypotension).
- ♦ **Désinhibiteurs** : ils facilitent la reprise de la communication, des mouvements pulsionnels.

Classification selon la formule chimique :

♦ Neuroleptiques de première génération

Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération :

- **Les phénothiazines** (chlorpromazine),
- **Les butyrophénones** (halopéridol),
- **Les benzamides** (sulpiride),
- **Les thioxanthènes** (flupentixol).

♦ Neuroleptiques de seconde génération

- **Les dibenzodiazépines** (clozapine, olanzapine et quétiapine),
- **Les benzisoxazoles** (rispéridone),
- **Les imidazolidinones** (sertindole),
- **Les quinolinones** (l'aripiprazole).

• Mécanisme pharmacologique

Les neuroleptiques sont **des antagonistes des récepteurs dopaminergiques**, majoritairement aux récepteurs D2 présents en grand nombre dans le système nerveux central. Leur action s'exerce sur (FRANCK, THIBAUT, 2005) :

- **La voie mésolimbique** régulant les émotions, le plaisir, la récompense.
- **La voie mésocorticale** nécessaire aux activités mnésiques et aux processus intentionnels.
- **La voie nigrostriée** impliquée dans le contrôle des mouvements. Son blocage est responsable d'effets indésirables comme le syndrome Parkinsonien.
- **La voie tubéro-infundibulaire** responsable de la production de prolactine. Son blocage entraîne une hyperprolactinémie.

Les neuroleptiques de seconde génération ou atypiques agissent principalement en bloquant les récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine, participant ainsi à l'activité anti-psychotique. Ils bloquent moins les récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire. L'augmentation de la prolactine sera donc plus modérée. De plus, ils possèdent moins d'effets périphériques cholinergiques et alpha-adrénergiques impliqués dans certaines dysfonctions sexuelles (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Les neuroleptiques peuvent générer des troubles sexuels suite :

- au blocage des récepteurs dopaminergiques centraux,
- à une hyperprolactinémie,
- au blocage des récepteurs adrénnergiques, sérotoninergiques et cholinergiques,
- à la sédation due au blocage des récepteurs histaminergiques,
- à une prise de poids importante liée aux neuroleptiques atypiques.

Les dysfonctions sexuelles chez les schizophrènes sont très fréquentes.

Rapportées dans 50 à 80% des cas, elles sont attribuées en partie aux antipsychotiques. La sexualité des schizophrènes peut être perturbée par de nombreux facteurs comme les sentiments de persécution, les idées délirantes ou certains symptômes déficitaires en lien avec une absence d'intérêt (FAN et coll., 2007).

La prévalence des dysfonctions sexuelles chez des patients traités par des antipsychotiques de première génération a été évaluée à 28 % chez les femmes et 40 % chez les hommes (HELLEWELL, 2000).

Ces troubles bien que réels ne sont pas signalés systématiquement et sont souvent sous estimés par rapport au bénéfice thérapeutique du traitement. Ils peuvent être responsables d'une non observance du traitement. (KNEGTERING et coll., 2007).

Tous les antipsychotiques bloquent les récepteurs dopaminergiques à divers degré. En effet, les antipsychotiques de seconde génération bloquent moins la voie dopaminergique que ceux de première génération. D'une part, la diminution de la dopamine, neurotransmetteur stimulant la fonction sexuelle, va entraîner **une baisse de la libido**, mais d'autre part, on assistera à un arrêt de l'inhibition de la sécrétion de prolactine exercée par la dopamine. Cette hyperprolactinémie est également responsable d'une baisse de la libido et d'une diminution des taux de testostérone circulant. Cette baisse de la libido est fonction de la capacité de blocage qu'ont les neuroleptiques et à l'occupation des récepteurs dopaminergiques. C'est pourquoi, ces dysfonctions sexuelles sont plus récurrentes avec **des antipsychotiques de première génération** (ZHANG et coll., 2011).

L'élévation de la prolactine dérègle l'axe hypothalamo-hypophysaire diminuant la sécrétion de GnRH, de gonadotrophines et celle d'hormones sexuelles entraînant ainsi un hypogonadisme. Cette diminution de production d'oestrogènes peut entraîner une **dyspareunie** due à une sécheresse vaginale (HADDAD, WIECK, 2004).

Le blocage des récepteurs sérotoninergiques par les antipsychotiques de seconde génération tend à diminuer les taux de sérotonine, ce qui aura pour impact de limiter la sécrétion de prolactine. C'est pour cette raison que cette nouvelle classe d'antipsychotique est **moins néfaste sur la fonction sexuelle** (KNEGTERING et coll., 2003).

La rispéridone bien que neuroleptique atypique, est responsable d'une **hyperprolactinémie**. Parmi les patients traités par rispéridone, 9 à 37 % rapportent une baisse du désir sexuel, 4 à 18 % des troubles de l'érection et 4 à 18 % des troubles de l'éjaculation (DERVAUX, OMARI, 2005). Il semble également que les sujets jeunes ont tendance à signaler plus spécifiquement ces troubles sexuels que les patients âgés (ROYE, et coll., 2012).

Depuis quelques années, de nouvelles formes galéniques sont commercialisées dans le but d'améliorer la tolérance et l'observance du traitement et donc la qualité de vie des patients. Parmi elle, le Risperdal Consta[®], premier antipsychotique à

libération prolongée agissant grâce à la libération en continue et à petite dose de la rispéridone, diminuant ainsi la fluctuation des taux plasmiqes. La littérature rapporte peu de données sur les effets qu'elle induit sur la fonction sexuelle des patients suivis pour schizophrénie, mais les patients interrogés rapportent une baisse de la libido importante ainsi que des troubles de l'érection et de l'éjaculation (TROUDI, 2007).

Il en est de même pour la palipéridone, métabolite actif de la rispéridone disponible sous forme injectable. Son administration est responsable d'une diminution de la libido, de troubles de l'érection, de l'éjaculation et de gynécomastie. L'incidence des effets indésirables sexuels engendrés par la palipéridone semble identique à celle de la rispéridone (MONTALVO et coll., 2013).

La baisse du désir sexuel est majoritairement ressentie avec des neuroleptiques de première génération comme **les phénothiazines aliphatiques, les benzamides et les thioxanthènes** (CUTLER, 2003).

Les symptômes extrapyramidaux peuvent induire une rigidité peu propice à l'activité sexuelle. Ils sont fréquemment rapportés avec les **antipsychotiques de première génération** (halopéridol, phénothiazines) et la **rispéridone** mais moins marqués avec les neuroleptiques atypiques, tels que la clozapine et la quétiapine. Ces symptômes sont directement liés au blocage des récepteurs dopaminergiques et se manifestent lorsque le taux d'occupation des récepteurs est d'au moins 80 % (HADDAD, SHARMA, 2007).

Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques par tous les neuroleptiques ainsi que leurs **effets anticholinergiques** sont responsables de **dysfonctions érectiles**. Ce blocage est également responsable de **troubles de l'éjaculation** comme des éjaculations rétrogrades ou des éjaculations précoces. Ce sont les antipsychotiques de première génération qui en sont le plus souvent responsables. Les troubles de l'érection et de l'éjaculation toucheraient 20 % des hommes traités par antipsychotiques. Des dysfonctions érectiles ont même été rapportées au bout de quelques jours seulement chez des patients recevant 25 à 50 mg de chlorpromazine (LINGJAERDE et coll., 1987).

Des cas de **priapisme** ont été rapportés majoritairement chez des patients traités par **neuroleptiques de première génération** comme les phénothiazines. Cependant, les neuroleptiques de seconde génération, intéressant du point de vue de leur tolérance, comme la clozapine peuvent également en entraîner. Il serait induit par un blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques présents dans le corps caverneux du pénis, rendant impossible la détumescence (SOOD et coll., 2008).

La sédation induite par **le blocage des récepteurs histaminiques** est responsable d'une **diminution de l'appétence sexuelle**. C'est majoritairement le cas pour les phénothiazines aliphatiques comme la lévomépromazine et la chlorpromazine.

Les antipsychotiques de seconde génération sont responsables de **perturbations métaboliques** entraînant une importante prise de poids rendant les patients moins désirables et tendant à une diminution du désir sexuel. Cette prise de poids est plus marquée avec la clozapine et l'olanzapine alors qu'elle est faible sous aripiprazole (NEWCOMER, 2003).

Tableau IV : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les neuroleptiques

	Diminution du désir	Troubles de l'excitation	Troubles orgasmiques et éjaculatoires
Neuroleptiques de première génération	Phénothiazines	Phénothiazines	Phénothiazines
	Butyrophénones	Butyrophénones	Butyrophénones
	Thioxanthènes	Thioxanthènes	Thioxanthènes
	Benzamides	Benzamides	Benzamides
Neuroleptiques de seconde génération	Risperidone	Risperidone	Risperidone
	Palipéridone	Palipéridone	Palipéridone
	Olanzapine	Olanzapine	

- **Prise en charge des troubles sexuels**

Le changement de traitement doit être fonction de la sévérité des troubles vécus par les patients, de la non observance des patients souhaitant conserver une vie sexuelle et des autres médicaments susceptibles d'interférer sur la vie de couple.

Différentes stratégies se présentent pour rétablir la fonction sexuelle :

- Dans certains cas, après plusieurs semaines de traitement les troubles s'estompent et permettent au patient de conserver une vie sexuelle.
- **Une diminution de la dose** peut être envisagée car certains effets indésirables sont dose-dépendants.
- **Le remplacement d'un antipsychotique conventionnel par un neuroleptique atypique** comme l'olanzapine. L'aripiprazole peut également représenter une alternative, il se démarque par son action antagoniste sérotoninergique et par son action agoniste dopaminergique. Il est responsable d'une diminution significative des taux de prolactine et diminuerait les troubles sexuels occasionnés par les traitements précédents. (JEONG et coll., 2012).
- Pour prendre en charge les hyperprolactinémies responsables d'aménorrhées ou de galactorrhées, on peut envisager l'utilisation d'agonistes dopaminergiques. Leur action d'agoniste dopaminergique les contre-indique avec les neuroleptiques, cependant, une étude a montré que la cabergoline dosé à 0,5 mg deux fois par semaine réduit l'hyperprolactinémie des patients psychotiques traités par rispéridone (TOLLIN, 2000).
- **L'utilisation d'un IPDE5** a permis aux hommes souffrant de dysfonction érectile de retrouver une sexualité (GOPALAKRIHSNAN et coll., 2006).

Conclusion :

Les neuroleptiques peuvent générer des troubles sexuels par leur antagonisme dopaminergique, l'hyperprolactinémie qu'ils induisent, le blocage des récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques et les perturbations métaboliques qu'ils engendrent. **La tolérance semble meilleure pour les neuroleptiques de seconde génération**, de part leur blocage dopaminergique plus faible par rapport aux neuroleptiques de première génération.

Le pharmacien doit être attentif sur la tolérance du patient afin de garantir une observance optimale. La prise en charge de ces effets indésirables est possible, encore faut-il **instaurer un dialogue** qui peut parfois être difficile avec certains patients atteints de psychose.

2.1.2. Les antidépresseurs

- **Mécanisme pharmacologique**

L'arsenal thérapeutique est vaste et les antidépresseurs ne sont plus uniquement utilisés dans le **traitement des états dépressifs** mais également dans le **traitement des troubles anxieux généralisés, des troubles du comportement alimentaire et des douleurs neurogènes**.

Les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs permettent de les classer en plusieurs familles.

- **Les antidépresseurs tricycliques :**

Il s'agit de la première famille d'antidépresseurs commercialisés qui comprend entre autre **l'imipramine, l'amitryptiline, la clomipramine et la doxépine**.

Ils agissent **en bloquant la recapture de sérotonine, de noradrénaline** et également de **dopamine**, entraînant une augmentation des concentrations synaptiques. Ils **bloquent les récepteurs histaminergiques, muscariniques et alpha-1-adrénergiques**, centraux et périphériques à l'origine de certains effets indésirables (GRIMA, 2008).

La prescription de ce type d'antidépresseur se fait généralement en deuxième ou troisième intention. En effet, les nouveaux antidépresseurs comme les **ISRS** présentent moins de contre-indications et sont généralement mieux tolérés.

- Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine : ISRS

Les ISRS représentent la première classe d'antidépresseurs utilisés dans la dépression. La **fluoxétine**, le premier ISRS commercialisé en 1988, a connu un large succès. De nombreux autres suivirent comme la **paroxétine, la fluxovamine, la sertraline et l'escitalopram** (GRIMA, 2008).

L'inhibition de la recapture de la sérotonine entraîne une augmentation de sa concentration au niveau synaptique, induisant une stimulation des récepteurs 5-HT₁, qui conduit à une diminution de sa libération. L'effet pharmacologique est immédiat, cependant le patient devra attendre 2 à 3 semaines avant d'en ressentir les effets (GRIMA, 2008).

Ces antidépresseurs ne bloquent pas les récepteurs cholinergiques, alpha-1-adrénergiques et histaminergiques. Ils présentent donc une meilleure tolérance par rapport aux tricycliques, c'est pourquoi on les prescrit en première intention (GRIMA, 2008).

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

Ce sont des antidépresseurs d'utilisation plus récente. Il s'agit de la **venlafaxine**, de la **duloxétine** et du **minalcipram**. L'action sérotoninergique est moins forte que celle des ISRS. Cette double inhibition n'est pas toujours « synchronisée » et peut dépendre de la dose. L'effet noradrénergique de la venlafaxine ne se fait ressentir

qu'à des posologies élevées et elle inhibe également la recapture de dopamine (GRIMA, 2008).

- o Les inhibiteurs de la mono-oxydase

La mono-amine oxydase intervient dans le **catabolisme des mono-amines** (sérotonine, noradrénaline et dopamine) par désamination oxydative (GRIMA, 2008).

On distingue deux types de MAO :

- **la MAO-A** qui dégrade majoritairement la sérotonine mais aussi la noradrénaline et la dopamine,
- et la **MAO-B** qui dégrade seulement la dopamine.

Les IMAO entraînent une augmentation des concentrations synaptiques en mono-amines.

Le **moclobémide** est un inhibiteur de la MAO-A. L'iproniazide est un IMAO irréversible et non spécifique utilisé que très rarement dans la dépression résistante.

Compte tenu de la tolérance et des nombreuses interactions qu'ils peuvent engendrer, **on les réserve aux patients n'ayant pas répondu aux traitements de première intention.**

- o Les agonistes mélatoninergiques

L'agomélatine agit comme agoniste au niveau des récepteurs mélatoninergiques (MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}. Ce nouvel antidépresseur au mécanisme d'action unique **n'induit pas de troubles de la fonction sexuelle** (KENNEDY, 2008).

- Les autres antidépresseurs

La mirtazapine est un antagoniste alpha-2-présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Elle possède aussi des propriétés bloquantes des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ **réduisant le risque de dysfonction sexuelle, en particulier d'anorgasmie** (VIDAL, 2013).

La miansérine est un antidépresseur tétracyclique sédatif et anxiolytique. Elle augmente la concentration de noradrénaline au niveau synaptique, non par inhibition de sa recapture, mais par augmentation de sa libération, en inhibant les récepteurs alpha-2-présynaptiques. Elle a de plus, un effet antihistaminique H₁ pouvant expliquer **son effet sédatif, mais est dépourvue d'effet atropinique** (VIDAL, 2013).

La tianeptine induit la recapture présynaptique de sérotonine. Si elle n'inhibe pas la recapture de dopamine, elle a cependant des effets dopaminomimétiques dont les mécanismes restent mal précisés (VIDAL, 2013).

Le bupropion utilisé dans **le sevrage tabagique** est un antidépresseur inhibant la recapture de dopamine et de noradrénaline. **Il n'entraîne pas de troubles de la sexualité** (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Dans un premier temps, il convient de noter qu'il est parfois **difficile d'imputer les troubles de la sexualité aux antidépresseurs**, quand la pathologie elle-même en est à l'origine. En effet, une perte d'intérêt pour la sexualité a été rapportée chez 72% des patients souffrant de dépression unipolaire et chez 77% des patients déprimés bipolaires. (CASPER et coll., 1985).

Les troubles sexuels induits par les antidépresseurs sont dus à **l'augmentation des concentrations en neurotransmetteurs** (sérotonine, noradrénaline), mais également au **blocage des récepteurs adrénergiques, cholinergiques, ou**

histaminergiques.

Il a été noté que **chez les hommes**, les antidépresseurs altéraient surtout l'érection et l'éjaculation, alors que **chez les femmes, la libido est le plus souvent atteinte**. Les troubles de l'érection surviennent chez plus de 25% des patients souffrant de dépression et sont observés dans plus de 50% des cas lors de traitements antidépresseurs (WERNEKE et coll., 2006 ; BONIERBALE et coll., 2003).

Les tricycliques sont les antidépresseurs les plus nocifs sur la fonction sexuelle. Ils agissent directement sur le contrôle de la sexualité par une inhibition de la recapture de sérotonine et de noradrénaline, une action anticholinergique ainsi qu'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques. Ils sont à l'origine de troubles de l'érection ainsi que d'éjaculations rétrogrades, douloureuses pour les patients et des retards d'éjaculation (WERNEKE et coll., 2006).

Le blocage des récepteurs histaminergiques, notamment par l'amitryptiline entraîne **une sédation importante** non propice aux rapports sexuels ainsi qu'une **baisse de la libido** (MARTIN-DU PAN, BAUMANN, 2008).

La clomipramine possède une **activité antidopaminergique** à l'inverse des autres tricycliques, responsable d'une **hyperprolactinémie** à l'origine **d'une baisse de la libido avec anorgasmie** (MARTIN-DU PAN, BAUMANN, 2008).

En ce qui concerne les **ISRS**, les mécanismes responsables des dysfonctions sexuelles sont à mettre en relation avec l'activité sérotoninergique. La sérotonine a un **effet inhibiteur sur l'activité sexuelle, via la stimulation des récepteurs 5-HT₂**, alors qu'elle la facilite via les récepteurs 5-HT₁. Ils induisent tous **une baisse de la libido** en particulier **la paroxétine et le citalopram**. Les études soulignent que c'est la fonction orgasmique qui est la première à être altérée (LABBATE, GRIMES et coll., 1998).

Chez les hommes, l'augmentation des concentrations de sérotonine **retarde l'éjaculation**. C'est le cas pour tous les ISRS mais majoritairement avec **le citalopram et la paroxétine** (MADEO et coll., 2008). Les sérotoninergiques

semblent affecter plus souvent l'orgasme et l'éjaculation que l'érection.

La paroxétine a également entraîné une **diminution de sensibilité du vagin** (MICHAEL, ANDREW, 2002).

Des études montrent que **l'escitalopram** est responsable d'une baisse du désir moindre par rapport aux autres ISRS et que changer de traitement en passant d'un ISRS ou de la venlafaxine à l'escitalopram améliorerait la fonction sexuelle (ROSENZWEIG-LIPSON et coll., 2007).

De rares cas de **priapisme** ont été rapportés par la littérature avec la **paroxétine** et la **sertraline**. Il semblerait qu'ils soient dus à un **blocage alpha-adrénergique périphérique** (RAND, 1998 ; BONNOT et coll., 2007).

L'impact de la **mirtazapine** sur la fonction sexuelle peut s'expliquer par son mécanisme d'action atypique. D'une part, la stimulation post-synaptique du récepteur 5-HT₂ responsable des dysfonctions sexuelles, d'autre part, l'antagonisme des récepteurs alpha-2-adrénergique (BOYARSKY et coll., 1999).

Une étude a montré une augmentation de près de 50% du désir, de la lubrification et de l'orgasme de patientes atteintes de dépression. Chez les hommes également traités pour dépression, l'érection et l'orgasme sont également améliorés mais dans des proportions plus faibles (BOYARSKY, HAQUE et coll., 1999).

La venlafaxine et la duloxétine retardent l'orgasme et l'éjaculation chez plus de 10% des hommes (LICITSYNA et coll., 2011). Des augmentations de la libido et des érections spontanées sous venlafaxine ont toutefois été rapportées (PERDRIZET-CHEVALLIER, 2001).

Dans une étude portant sur plus de 1000 patients, des dysfonctions sexuelles ont été observées dans :

- 70% des cas avec la paroxétine et le citalopram,
- 67% avec la venlafaxine,
- 58% avec la fluoxétine,
- 24% avec la mirtazapine,

- et 3,9% avec le moclobémide (MONTEJO et coll., 2001).

On constate bien que ces troubles sont plus fréquents lors de l'utilisation d'antidépresseurs inhibants la recapture de sérotonine.

Certains antidépresseurs peuvent également entraîner une **prise de poids**, modifiant le physique des patients. Plusieurs mécanismes ont été avancés, comme le ralentissement ou la modification du métabolisme, l'augmentation de l'appétit, ou la réduction de l'activité. Mais on suppose **qu'une perturbation endocrinienne au niveau de l'hypothalamus** soit la plus probable. Il s'agit surtout des tricycliques (clomipramine, amitriptyline), de la paroxétine et de la mirtazapine (MARTIN-DU PAN, BAUMANN, 2008).

Tableau V : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antidépresseurs

	Diminution du désir	Troubles de l'excitation	Troubles orgasmiques et éjaculatoires
Tricycliques	Amitriptyline	Amitriptyline	Amitriptyline
	Clomipramine	Clomipramine	Clomipramine
	Doxépine	Doxépine	Doxépine
ISRS	Fluoxétine	Fluoxétine	Fluoxétine
	Paroxétine	Paroxétine	Paroxétine
	Sertraline	Sertraline	Sertraline
	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram
	Citalopram	Citalopram	Citalopram
Inhibiteur recapture sérotonine/noradrénaline	Duloxétine	Mirtazapine	Duloxétine
	Venlafaxine	Venlafaxine	Venlafaxine

- **Prise en charge des troubles sexuels :**

Plusieurs solutions peuvent être envisagées pour tenter de diminuer les troubles sexuels secondaires aux antidépresseurs (KANALLY, BERMAN, 2002) :

- **Attendre que le patient s'adapte au traitement et que les effets indésirables s'estompent.** Une amélioration de l'humeur peut être associée à une amélioration de la vie sexuelle. Cette technique est rarement utilisée car peu de patients développent une tolérance.
- **Changer d'antidépresseur** en remplaçant un ISRS par le bupropion, le moclobémide, la mirtazapine ou l'agomélatine. Cependant cela peut être au détriment de l'état dépressif ou anxieux. **Une alternative intéressante serait de remplacer un ISRS par la duloxétine** qui est un antidépresseur agissant à la fois sur la dépression et l'anxiété, et responsable de moins d'effets négatifs sur la fonction sexuelle (Farah, 1999 ; LANDEN et coll., 1999).
On peut noter que malgré la toxicité des ISRS sur la sexualité, la fluxovamine stimulerait la libido féminine par son effet alpha-2-adréno-lytique (HORI, YOSHIMURA, et coll., 2001).
- **Diminuer les doses de l'antidépresseur** en trouvant la concentration minimale efficace qui soignerait les troubles dépressifs sans affecter la sexualité. Cependant dans la majorité des cas lors d'une diminution de la dose, les symptômes de la dépression réapparaissent.
- **Prendre l'antidépresseur après le rapport sexuel** (cette technique n'est pas valable pour les antidépresseurs à demi-vie longue comme la fluoxétine).
- **Stopper l'antidépresseur deux à trois jours (drug holiday).** Dans les cas où on utilise des antidépresseurs à demi-vie courte (sertraline et paroxétine). Le couple peut alors envisager des rapports sexuels à la fin de cette période. Toutefois, il existe un risque de baisse de la compliance et de symptômes de sevrage.

- **Ajouter un autre médicament** comme la mirtazapine qui peut diminuer les effets indésirables des ISRS et de la venlafaxine en bloquant les récepteurs 5-HT₂. La buspirone a un effet favorable par une stimulation des récepteurs 5-HT₁.
- **L'utilisation des IPDE5** s'est montrée efficace pour améliorer la fonction érectile des patients souffrants de dépression ne recevant pas d'antidépresseur et chez ceux présentant une impuissance secondaire aux antidépresseurs (MONTEJO et coll., 2001).

Conclusion :

Les troubles sexuels induits par les antidépresseurs **sont dus à l'augmentation des concentrations en neurotransmetteurs et surtout en sérotonine**. Les antidépresseurs n'inhibant donc pas la recapture de sérotonine sont en général mieux tolérés.

Si une action au niveau sérotoninergique est importante sur le plan thérapeutique, **on choisira préférentiellement la duloxétine**. Pour les patients souffrant d'effets indésirables sexuels liés à l'antidépresseur prescrit, un changement de médicament peut être envisagé, mais avec prudence. Le nouvel antidépresseur ne permettra pas automatiquement de maintenir l'efficacité.

Dans tous les cas, **le patient doit être rigoureux dans la prise de son traitement** et ne doit pas hésiter à parler de ses troubles si ceux-ci sont trop gênants.

2.1.3. Les anxiolytiques

- **Mécanisme pharmacologique**

Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques du récepteur GABA_A. Ils augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur, ce qui se traduit par une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore, entraînant ainsi une

entrée de chlore dans la cellule et une hyperpolarisation de celle-ci. Elles possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes, et amnésiantes (VIDAL, 2013).

- ***latrogénie médicamenteuse***

Les dysfonctions sexuelles induites par les benzodiazépines sont dues à leur effet sédatif et à leur propriété myorelaxante. Elles inhibent le système limbique. En induisant une inhibition du système nerveux central, ils peuvent entraîner une diminution du désir ainsi que du plaisir. Elles diminuent également le taux de testostérone, essentielle au désir sexuel, et inhibent le système alpha-adrénergique (DUGRES, 2008).

Les faibles doses de benzodiazépines peuvent soulager les troubles sexuels causés par l'anxiété comme la baisse du désir, les problèmes d'érection ou d'éjaculation. Cependant, une trop forte dose peut mener à une altération de la fonction sexuelle par une baisse du désir, une anorgasmie, des douleurs ou des problèmes d'érection ou d'éjaculation. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement (DUGRES, 2008).

Les études rapportent une majorité des cas de dysfonctions sexuelles avec le lorazépam et le diazépam (BALON et coll., 1989).

À la différence des autres benzodiazépines, le clonazépam est responsable d'une augmentation du taux de sérotonine qui a tendance à affecter le comportement sexuel. On assiste à une diminution du désir et de l'orgasme ainsi qu'à l'apparition de douleurs pendant le rapport, de dysfonctions érectiles et des troubles de l'éjaculation (FOSSEY, HAMMER, 1994).

L'association de benzodiazépines avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs, sédatifs) peut accentuer l'atteinte sur la fonction sexuelle et être responsable d'une mauvaise observance par le patient.

- **Prise en charge des troubles sexuels**

On peut éventuellement espérer que **les effets sexuels indésirables disparaissent**. Après quelques semaines de traitement aux mêmes doses, certains patients observent une disparition de leurs troubles.

La réduction de la dose peut être envisagée car la majorité des effets indésirables sont dose-dépendants.

Le remplacement d'une molécule par une autre peut aider les patients :

- L'hydroxyzine peut être utilisée car elle n'est pas responsable d'effets néfastes sur la sexualité,
- La buspirone semble elle, avoir des effets positifs sur la libido et l'érection,
- Un traitement homéopathique avec différentes souches tel que le gelsenium, l'ignata imara, l'argenticum nitricum peut aussi être utilisé,
- Un traitement à base de plantes comme l'aubépine, la passiflore, la valériane peut également être envisagé et à l'avantage de ne pas entraîner d'accoutumance.

Le traitement de la dysfonction érectile peut se faire à l'aide des IPDE5 si le patient ne présente pas de contre-indication.

2.1.4. Les thymolytiques

- **Mécanisme pharmacologique**

Métal alcalin, le lithium est le chef de file des thymorégulateurs ou normothymiques. Il possède un effet préventif sur les troubles récidivants de l'humeur, des psychoses maniaco-dépressives et un effet curatif dans les accès maniaques et dépressifs. Son efficacité dans le traitement des algies vasculaires de la face a également été avancée.

Le mécanisme par lequel il parvient à amoindrir les phases dépressives des troubles bipolaires autant que les phases maniaques reste encore flou. Il a été montré qu'il prenait la place du Na^+ dans plusieurs mécanismes de transport au niveau des membranes cellulaires induisant une hyperpolarisation cellulaire par perte de K^+ . Il agirait sur la synthèse, la libération et le stockage des catécholamines. De plus, une inhibition de la voie des inositols phosphates a également été démontrée, ce qui empêche la reconstitution du stock d'IP3 entraînant des modifications du comportement électrophysiologique des membranes (VIDAL, 2013).

- **iatrogénie médicamenteuse**

L'effet du lithium sur la sexualité serait en relation avec l'activité sérotoninergique. Le lithium agirait sur les différents types de récepteurs sérotoninergiques en augmentant le nombre des récepteurs 5-HT_{1A} et diminuerait les récepteurs 5-HT_{1C} (MESTON, GORZALKA, 1992).

Les études rapportent **qu'un traitement chronique par lithium pourrait altérer la fonction sexuelle chez un tiers des patients** et que l'association du lithium à d'autres psychotropes aurait tendance à élever la fréquence de ces troubles. Les études rapportent plus de troubles chez les hommes que chez les femmes. Les patients rapportent des diminutions du désir ainsi que des troubles de l'érection (AIZENBERG et coll., 1996).

Des troubles de l'érection ont été rapportés par certains patients dont la lithémie était de 0.5 mEq.mL. Dans certains cas, ils disparaissent spontanément au bout de quelques semaines (BLAY et coll., 1982). Un des mécanismes avancés pour expliquer les troubles de l'érection concerne l'action locale du lithium sur la relaxation de l'endothélium des corps caverneux par une diminution de la libération de NO (SADEGHIPOUR et coll., 1982).

Le lithium a entraîné quelques cas d'éjaculation prématurée dus à un effet sympatholytique par un mécanisme adrénérgique central et périphérique (BLAY et coll., 1982).

- **Prise en charge des troubles sexuels**

Chez des hommes présentant des troubles de l'érection, un programme de fenêtre thérapeutique a été proposé. Dans celui-ci on interrompt le traitement pendant quelques jours puis on reprend une phase de traitement. Les patients remarquent alors une diminution de leurs troubles durant la phase de pause (BLAY et coll., 1982).

Dans une autre étude, l'administration de 240 mg/j d'aspirine à des patients traités pour des troubles bipolaires a permis de rétablir leur érection (SAROUKHANI et coll., 2013).

2.2. Les antiépileptiques

2.2.1. Mécanisme pharmacologique

Les spécialités disponibles dans la prise en charge de l'épilepsie sont nombreuses. Elles sont utilisées en monothérapie ou en association et leurs actions s'expliquent par des mécanismes variés (VIDAL, 2013) :

- **Les antiépileptiques stabilisant les membranes neuronales** agissent en augmentant la proportion des canaux sodiques inactivés et comprennent la carbamazépine, l'oxcarbamazépine, la phénytoïne et la phosphénytoïne.
- **Les antiépileptiques renforçant l'action gabaergique**, soit par action directe sur son récepteur soit par activation du métabolisme du GABA tels que le phénobarbital et le clonazépam.
- **Les antiépileptiques agissant à différents niveaux** comme le valproate de sodium et la gabapentine.

2.2.2. Iatrogénie médicamenteuse

Les troubles sexuels sont **nettement plus fréquents chez les patients épileptiques** que dans la population générale. Ces patients rapportent majoritairement **une baisse de l'activité sexuelle** qui peut affecter, isolément ou en association, le désir, l'excitation ou l'orgasme. Ces troubles s'observent majoritairement **dans les épilepsies partielles** mais peuvent concerner aussi les sujets présentant une épilepsie généralisée idiopathique. L'étiologie de ces troubles, quasi certainement multifactorielle, reste imparfaitement élucidée. (BROGLIN, 2009).

Les antiépileptiques impactent la fonction sexuelle en diminuant le taux des hormones hypophysaires et gonadiques impliquées dans les réactions sexuelles. Ils agissent d'une part, sur le métabolisme des hormones sexuelles par leur action inductrice du CYP 450, et d'autre part, par une augmentation de la synthèse de la SHBG. Cette dernière est leur principal transporteur qui induit une diminution de leur fraction libre (MORRELL, 1991 ; PENOVICH, 2000). C'est le cas pour le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, et la carbamazépine. L'effet de l'oxcarbazépine semble notablement moindre que celui de la carbamazépine (LOFGREN et coll., 2007).

Leur impact sur la fonction sexuelle masculine a été évalué chez plusieurs patients recevant en monothérapie de la lamotrigine, de la carbamazépine ou de l'acide valproïque.

Après stabilisation du traitement, les concentrations en hormones sexuelles ont été mesurées. **Il a été noté que chez tous ces patients les taux de testostérone libre sont abaissés mais que chez ceux recevant de la lamotrigine, le taux de testostérone est plus élevé.** Les taux de SBHG sont également augmentés avec la carbamazépine et l'acide valproïque. Les taux d'oestradiol sont inchangés. Les patients ont alors rapportés des baisses du désir, des troubles de l'érection et une difficulté à atteindre l'orgasme (NAFAJI et coll., 2012).

Les antiépileptiques inducteurs peuvent également stimuler l'aromatase qui catalyse la transformation de la testostérone en estradiol. Des taux anormalement élevés

d'estradiol chez l'homme sont alors supposés altérer le rétrocontrôle sécrétoire pour aboutir, par diminution de sécrétion des gonadostimulines, à une production moindre de testostérone (HARDEN, 2002).

La relation entre anciens antiépileptiques et dysfonction sexuelle est depuis longtemps rapportée dans la littérature, mais rares sont les cas signalés de dysfonction sexuelle suite à la prise des nouveaux antiépileptiques.

La gabapentine est responsable d'une diminution de la libido et d'anorgasmie chez les femmes. Ces cas sembleraient être dose-dépendants mais peuvent être ressentis même à faible dose (900 mg/jour). Les patientes rapportent une diminution de ces effets en diminuant les doses journalières, et en la prenant au moment du repas et non au coucher ce qui permettrait un retour à une activité sexuelle nocturne (GRANT, HYUNJUE, 2002).

De plus, elle entraînerait un retard d'éjaculation toujours dose-dépendant sans forcément affecter la fonction érectile du patient. Le patient atteint un orgasme souvent incomplet sans éjaculation (LABATTE et coll., 1999). Il en est de même pour la prégabaline, un nouvel antiépileptique, proche de la gabapentine, responsable d'anorgasmie chez les hommes (CALABRO et coll., 2013).

Le topiramate est responsable de troubles de l'érection. Ces cas sont rapportés quelques semaines après l'obtention d'une dose allant de 100 à 200 mg/J. **Il semblerait que seul l'arrêt du traitement permette au patient de retrouver une érection normale.** Une première hypothèse sur l'augmentation du métabolisme hépatique par le topiramate entraînant une diminution du taux de testostérone libre était avancée. Cependant des dosages réguliers de testostérone et de SHBG durant le traitement ont permis d'affirmer que ces taux sont normaux et n'expliquent donc pas ces dysfonctions érectiles. Il semblerait alors que ces troubles soient dûs à un mécanisme vasogénique (HOLTKAMP et coll., 2005 ; CIVARDI et coll., 2012).

Également utilisé dans la prophylaxie des crises migraineuses, le topiramate entraîne des anorgasmies qui se font ressentir après plusieurs semaines de traitement à la dose de 75 mg/j. Ces cas d'anorgasmie semblent diminuer avec une

réduction de la dose à 50 mg/j. Cependant l'intensité de l'orgasme en est affectée. Ces effets sont également réversibles à l'arrêt du traitement. Il semblerait que l'anorgasmie soit due à l'action du topiramate sur la transmission serotoninergique centrale (COEBERG, WALDINGER, 2012).

Le lévétiracétam est responsable de dysfonction érectile associée à une baisse de la libido, à partir de 2000 mg/j. Une diminution de la posologie journalière et le remplacement par un nouvel antiépileptique sont nécessaires pour atténuer ces effets sexuels. Les dosages sanguins des hormones sexuelles se sont révélés normaux, ce qui laisse supposer une atteinte au niveau des neurotransmetteurs centraux comme le glutamate, la dopamine et la sérotonine (CALABRO et coll., 2012).

Les antiépileptiques peuvent également interférer sur la fonction sexuelle par d'autres effets indésirables (**prise de poids, troubles cutanés, alopecie ou encore modification du faciès**). Le patient voyant son physique modifié ne conçoit plus sa vie sexuelle comme essentielle et ne cherche plus à nouer de relations (VALLES-ANTUÑA et coll., 2008).

Tableau VI : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antiépileptiques

Troubles du désir	Troubles de l'érection/lubrification	Troubles orgasmiques et éjaculatoires
Carbamazépine Acide valproïque	Carbamazépine Acide valproïque Oxcarbamazépine	Carbamazépine Acide valproïque Oxcarbamazépine
Phénytoïne Prégabaline	Phénytoïne Prégabaline Topiramate	Phénytoïne Prégabaline Topiramate
Gabapentine	Lévétiracétam	Gabapentine Lévétiracétam

2.2.3. Prise en charge des troubles sexuels

Le choix de la molécule devra se faire en prenant en compte son caractère inducteur du métabolisme hormonal. Si la molécule a un fort pouvoir inducteur, les taux de testostérone s'en verront amoindris avec pour conséquence un retentissement sur la fonction sexuelle. C'est surtout le cas du phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne.

La lamotrigine possède un effet inducteur enzymatique moins marqué. Il est donc responsable de moins d'effets indésirables sur la fonction sexuelle et **représente donc une alternative intéressante en monothérapie ou en association** (HUSAIN et coll., 2000).

Les troubles de la libido et plus particulièrement le désir hypoactif peuvent amener à envisager une **hormonothérapie** : œstrogènes chez la femme et testostérone dans les deux sexes. La testostérone seule présente une efficacité modérée compte tenu de sa conversion en œstrogène sous l'action de l'aromatase lors de l'utilisation d'antiépileptique inducteur enzymatique. De meilleurs résultats ont été retrouvés lorsque l'on associe un inhibiteur de l'aromatase comme le létrozole. Dans l'ensemble, il n'y a actuellement pas de recommandations thérapeutiques précises. Il convient de prendre en compte les effets indésirables entraînés par les hormones mâles : dyslipidémie, acné, agressivité, et par les hormones féminines : cancers hormono-dépendants et troubles de la coagulation (HARDEN, 2002).

Le traitement des dysfonctions érectiles repose principalement sur les IPDE5. Cependant l'interaction entre les antiépileptiques inducteurs enzymatiques et les IPDE5 doit être prise en compte. Étant principalement métabolisés par le CYP 3A4, l'action des IPDE5 peut en être amoindrie. Il n'existe aucune donnée affirmant que la posologie des IPDE5 doit être majorée ou non (GUTIERREZ, 2006 ; CORONA et coll., 2008).

Une attention toute particulière devra être portée sur les facteurs psychologiques présents dans chez un grand nombre de patients et susceptibles de d'altérer la

sexualité. C'est en particulier le cas de la dépression récurrente chez le patient épileptique. Leur prise en charge doit être indispensable (MORELL et coll., 2005).

Conclusion :

Les troubles sexuels sous antiépileptiques **sont fréquents et sont majoritairement ressentis par des patients recevant une polythérapie.**

Les mécanismes responsables de ces troubles ne sont pas encore élucidés mais il semble que la réduction du taux de testostérone et d'oestradiol circulant soit en cause.

Le changement de médicament peut être justifié mais il doit être fait avec prudence surtout lorsque l'épilepsie est contrôlée. L'ajout d'un IPDE5 dans certains cas peut se faire malgré le caractère inducteur enzymatique bien connu des antiépileptiques.

2.3. Les médicaments hormonaux

2.3.1. Les oestro-progestatifs

Dans les années 1950, Margaret Sanger et Grégory Pincus mettent au point une association d'estrogène et de progestérone empêchant l'ovulation. Cette découverte inaugure un nouveau mode de contraception hormonale permettant aux femmes de contrôler leur fécondité. Ainsi, la sexualité ne se résumera plus uniquement à la reproduction, mais sera également synonyme de plaisir.

La première pilule combinée est commercialisée aux États-Unis en 1960 malgré ses effets indésirables. Il faudra attendre 1967 et la loi Neuwirth pour légaliser ce mode de contraception et autoriser sa fabrication en France.

La pilule oestro-progestative représente aujourd'hui la 1^{ère} méthode de contraception et 35 % des femmes l'utilisent en France. D'utilisation aisée et réversible, ce moyen de contraception demeure très efficace avec un indice de Pearl compris entre 0 et 0,18. D'autres formes de contraceptions oestroprogestatifs sont disponibles comme le patch et l'anneau vaginal.

- **Mécanisme pharmacologique**

L'effet contraceptif des oestroprogestatifs est obtenu par :

- **Inhibition de l'ovulation** en freinant la sécrétion de FSH par les oestrogènes et de LH par les progestatifs, ce qui empêche le développement du follicule. C'est ce qu'on appelle le verrou ovulatoire.
- **Augmentation de la viscosité de la glaire cervicale** et diminution du pH, la rendant ainsi impropre à la pénétration des spermatozoïdes.
- **Atrophie de la muqueuse utérine** la rendant impropre à la nidation.

Son efficacité repose sur une prise quotidienne à heure fixe et l'absence de médicament pouvant altérer son fonctionnement. En cas d'oubli, l'efficacité peut être amoindrie et il convient en certains cas de recourir à une contraception d'urgence. L'oestrogène le plus utilisé est l'éthinylœstradiol. Selon la quantité de cette hormone contenue dans une pilule, on peut distinguer les pilules normodosées, mini-dosées et microdosées (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

La contraception oestroprogestative va combiner les effets indésirables des oestrogènes et des progestatifs dont certains peuvent affecter la sexualité :

- baisse de la libido,
- galactorrhée,
- tension mammaire,
- prise de poids,
- hirsutisme en cas d'utilisation d'un progestatif androgénique (GRANT, 1973).

Dès les premières études, la baisse de la libido ressentie par les femmes fut acceptée en raison de leur peur de tomber enceinte. L'origine de cette baisse de la libido est plurifactorielle. Les oestrogènes vont modifier le psychisme pouvant entraîner des dépressions, de la fatigue ainsi que de l'anxiété. Certaines femmes prennent du poids, ressentent des maux de têtes ou des nausées (VARVEL, 1972).

Un autre mécanisme possible de cette baisse de la libido est le faible taux de testostérone libre retrouvé chez les patientes sous oestroprogestatifs. Ces derniers diminuent la concentration en testostérone libre en bloquant la production ovarienne de testostérone totale et en stimulant la production de la SHBG par le foie. Il a été montré qu'avec de fortes doses d'éthinylestradiol, la réduction des taux de testostérone libre est plus importante (CARUSO, AGNELLO, 2005).

À l'époque, les premières pilules utilisées contenaient une forte dose d'éthinylestradiol et étaient par conséquent mal tolérées. Les causes les plus courantes de l'arrêt de l'utilisation étaient la dépression, les maux de tête et la diminution de la libido (19,80%) (HERZBERG et coll., 1971). C'est pourquoi la quantité d'éthinylestradiol a été revue à la baisse et a été diminuée de 50 à 20 ou 15µg dans les formulations les plus récentes pour en limiter les effets indésirables. Certaines femmes prenant 15 µg d'éthinylestradiol et 60µg de gestodène rapportent quand même une diminution de leur désir sexuel (CARUSO et coll., 2004).

Les pilules microdosée à 15 µg d'éthinylestradiol sont responsables d'une atrophie de l'endomètre et d'une sécheresse vaginale pouvant entraîner des douleurs lors des rapports (GRANT, 1973) alors que celles contenant au moins 30 µg assurent une bonne lubrification (CARUSO, AGNELLO, 2005).

- **Prise en charge des troubles sexuels**

Il est difficile pour une femme de trouver la bonne contraception. Outre l'augmentation du risque d'événement thrombo-embolique liée aux pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération qui a conduit bon nombre de femmes à changer de pilule ou à arrêter ce mode de contraception, la baisse de la libido peut ne pas être tolérée par le couple.

Une alternative à la contraception oestroprogestative repose sur l'utilisation des stérilets ou dispositif intra-utérin. Cette contraception sûre et efficace est moins néfaste sur la libido (BARNARD-JONES, 1973).

Les anneaux vaginaux semblent plus augmenter la fonction sexuelle qu'ils ne la diminuent. La lubrification vaginale et le niveau en testostérone constants peuvent expliquer ce mécanisme favorable (SABATINI, CAGIANO, 2006).

Pour les femmes souhaitant toujours utiliser la pilule oestroprogestative, il peut leur être proposé la pilule triphasique contenant 35 µg d'éthinylestradiol et 0.18, 0.215, 0.25 mg de norgestimate qui n'affecte pas la libido malgré la baisse de testostérone (GRECO et coll., 2007).

2.3.2. Les anti-oestrogènes

Avant la ménopause, les œstrogènes sont essentiellement synthétisés par les ovaires. Après la ménopause, la sécrétion d'hormones par les ovaires décline rapidement et la principale source d'œstrogènes provient alors de la conversion périphérique des précurseurs des hormones stéroïdiennes secrétées par les glandes surrénales, sous la dépendance d'une enzyme, l'aromatase. C'est elle qui assure la conversion de l'androstènedione en œstrogènes. L'aromatase est présente dans le tissu graisseux, les os, les muscles, la peau, le foie et le sein (DE CREMOUX et coll., 2004).

Les anti-oestrogènes sont composés :

- **des inhibiteurs de l'aromatase** utilisés dans le cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée,
- **des SERM** (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes). Ils sont utilisés dans la prévention de l'ostéoporose ou contre le cancer du sein hormono-dépendant en phase précoce ou avancé chez les femmes pré et post ménopausées (VIDAL, 2013).

- **Mécanisme pharmacologique**

- Les inhibiteurs de l'aromatase

Ils suppriment la synthèse d'œstrogènes à partir d'androgènes surrénaux chez les femmes ménopausées. L'activité de l'aromatase est inhibée par les inhibiteurs

d'aromatase tels que l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane (JOHNSTON, DOWSETT, 2003).

Ils peuvent être de deux types :

- **Les inhibiteurs de type I stéroïdiens** sont des analogues structuraux de l'androstènedione. Actuellement, seul l'exémestane est disponible. Il ne se lie pas aux récepteurs des œstrogènes et a une très faible affinité pour les récepteurs des androgènes et de la progestérone (NJAR, BRODIE, 1999).

- **Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II** sont des dérivés triazolés : l'anastrozole et le létrozole. Ces composés agissent en se liant à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase (NJAR, BRODIE, 1999).

Les inhibiteurs d'aromatase ne sont pas indiqués chez les patientes pré-ménopausées car ils ont une efficacité réduite sur l'aromatase ovarienne et du fait de la déprivation œstrogénique, ils augmentent la stimulation gonadotrope.

- Les SERM

Les SERM sont des molécules non stéroïdiennes capables de se fixer sur les récepteurs œstrogéniques. Ce sont des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes au niveau de leur récepteur spécifique.

Le tamoxifène se lie spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes qui se dimérisent et se lient à l'ADN des cellules hormono-dépendantes. Il présente un effet antiœstrogénique prédominant au niveau du sein, du système nerveux central et du vagin. En revanche, ses effets sont œstrogéniques dans les autres organes cibles, en particulier au niveau de l'endomètre, des os et du foie (DE CREMOUX et coll., 2004)

Ainsi, dans les cancers du sein, le tamoxifène agit principalement comme antagoniste. Il exerce une action cytostatique. **Utilisé seul, il reste l'hormonothérapie de référence chez la femme non ménopausée** (DE

CREMOUX et coll., 2004)

Plus récemment, **le raloxifène**, SERM de 2^e génération, a démontré des caractéristiques comparables au tamoxifène sans toutefois en avoir les effets négatifs. Il possède un effet anti-oestrogénique au niveau du sein et de l'utérus et un effet oestrogénique au niveau de l'os. À la différence du tamoxifène, le raloxifène est **indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées** et non du cancer du sein. (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Les inhibiteurs de l'aromatase en association avec le tamoxifène sont responsables de sécheresse vaginale, de dyspareunie et de diminution du désir sexuel chez près de 20 % des femmes pour chacun des symptômes (KWAN, CHLEBOWSKI, 2009).

Selon une étude évaluant la tolérance du tamoxifène chez 88 patientes traitées pour un cancer du sein, les effets indésirables sexuels les plus fréquemment rapportés sont :

- les bouffées de chaleur (85%),
- la sécheresse vaginale (45%) associée ou non à une dyspareunie (47%),
- une baisse de désir sexuel (44%).

Les patientes se plaignent également de candidoses vulvo-vaginales récurrentes et de prurit vulvaires non propices aux rapports sexuels (MERITS et coll, 2002).

Concernant le raloxifène, les études sont pour le moins controversées. Certaines attestent qu'il n'affecte ni la libido, ni l'humeur (MODUGNO et coll., 2003 ; NATALE et coll., 2004) alors que d'autres attestent que ce traitement altère la libido et entraîne des troubles génito-urinaires comme une sécheresse vaginale ou des dyspareunies (GLUSMAN et coll., 1998 ; ROHTGI et coll., 2002).

Une étude comparant l'influence de deux anti-oestrogènes sur le désir sexuel chez des femmes ménopausées, montre que l'anastrozole affecte plus la libido que le tamoxifène (34% vs. 26.1%), entraîne plus de sécheresses vaginales (18.5% vs.

9.1%), et de dyspareunies (17.3% vs. 8.1%) (CELLA et coll., 2006).

- **Prise en charge des troubles sexuels**

La sécheresse vaginale peut être atténuée par l'utilisation d'**anneau vaginal** contenant des oestrogènes ce qui permet de diminuer la douleur, la brûlure et l'inconfort pendant les rapports sexuels (MOURITS, VAN DER ZEE, et coll., 2001). Ils ne doivent pas être employés si la patiente présente des antécédents de tumeur hormono-dépendante.

La prise en charge des sécheresses vaginales comporte aussi des lubrifiants à la demande ou des **gels vaginaux hydratants** à longue durée avec polycarbophile. Ils sont dans l'ensemble moins efficaces que les estrogènes vaginaux. En cas de sécheresse vaginale marquée, l'utilisation de gels vaginaux peut induire des leucorrhées transitoires (DERZKO et coll., 2007).

Les bouffées de chaleur sont extrêmement délétères sur la sexualité féminine, elles entraînent un sommeil de mauvaise qualité avec une asthénie secondaire.

Les études ont montré que l'administration d'un placebo les réduit de 20 à 30%. La clonidine s'est révélée intéressante avec une efficacité supérieure de 15% au placebo lors de bouffées de chaleur dues au tamoxifène (GOLDBERG et coll., 1994). La gabapentine à la dose de 300 mg trois fois par jour diminue également les bouffées de chaleur suite au tamoxifène. (PANDYA et coll., 2004).

La spécialité homéopathe **Acthéane**[®] contenant de l'actaea racemosa 4CH, de l'arnica montana 4CH, du glonoinum 4CH, du Lachesis mutus 5CH, et du Sanguinaria canadensis 4CH, à la posologie de deux à quatre comprimés par jour peut soulager les bouffées de chaleur. De plus, elle constitue une alternative intéressante et sans contre-indication, à la différence des spécialités à base de phyto-oestrogènes qui ne doivent pas être utilisées chez une femme ayant eu un cancer du sein hormono-dépendant (BOIRON, 2013).

La venlafaxine a montré son efficacité dans plusieurs études mais à des doses différentes. Une dose comprise entre 12,5 et 37,5 mg semble la plus efficace et la mieux tolérée (KUGLER et coll., 2000 ; LOPRINZI et coll., 1998).

La paroxétine présente également des effets intéressants sur les bouffées de chaleur mais ne doit pas être utilisée en association avec le tamoxifène. Le tamoxifène étant une pro-drogue, pour être efficace, il doit donner naissance à un métabolite actif, l'endoxifène, dont la formation dépend d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. La paroxétine étant un inhibiteur du CYP2D6, elle peut diminuer l'efficacité de ce dernier (STEARNS et coll., 2003).

2.3.3. Les anti-androgènes

- **Mécanisme pharmacologique**

Ces antiandrogènes peuvent être :

- **stéroïdiens** comme l'acétate de cyprotérone,
- ou **non stéroïdiens** avec la flutamine, la nilutamide, et la bicalutamide.

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse antiandrogène et antigonadotrope. Il s'oppose à l'action de la dihydrotestostérone dans les cellules cibles avec un effet inhibiteur central conduisant à **une diminution de la synthèse de testostérone par les testicules**. Elle peut être utilisée dans le traitement continu d'un cancer de la prostate comme contraceptif féminin pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies et dans l'hirsutisme féminin non tumoral (VIDAL, 2013).

Les antiandrogènes non stéroïdiens agissent par blocage des récepteurs périphériques aux androgènes notamment ceux de la prostate. Ils agissent par compétition avec le métabolite actif de la testostérone, **la DHT**.

La flutamine, la nilutamide et la bicalutamide sont **indiquées dans les formes métastatiques du cancer de la prostate**, le plus souvent en association à une

castration par un agoniste de la LH-RH ou à une castration chirurgicale (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Tous les médicaments utilisés dans le traitement du cancer de la prostate ont un impact négatif à la fois sur la sexualité et sur la fertilité masculine. L'érection n'est pas le seul paramètre sexuel profondément bouleversé par le cancer et ses traitements. Les troubles de l'orgasme, de l'éjaculation, de la libido, les problèmes d'incontinence, d'infertilité contribuent fortement à la dégradation de l'image de soi et au sentiment de perte de virilité (COLSON, 2012).

L'acétate de cyprotérone en monothérapie dans le cancer de la prostate sur une durée de 2 à 6 ans est responsable d'une diminution de désir sexuel et d'une perte d'érection spontanées chez 90% des patients (SCHRÖDER et coll., 2000).

L'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhées. Des cas de gynécomastie et de tension mammaire sont fréquents chez les hommes et chez les femmes (50 à 70%) (RAVERY, 2002).

Les antiandrogènes non stéroïdiens semblent avoir un meilleur profil de tolérance sexuelle que les autres médicaments utilisés pour réaliser le blocage androgénique. En effet, lorsque l'on traite un patient exclusivement avec un anti-androgène, il n'y a pas de diminution du taux de testostérone, pas de bouffées de chaleur. Cependant, les troubles du désir ou de l'érection surviennent généralement au cours du traitement. Ainsi, trois ans après l'initiation d'un tel traitement, moins d'un tiers des patients conservent une libido et une érection satisfaisante (IVERSEN et coll., 2001).

De nombreuses études ont prouvé que les androgènes non stéroïdiens en monothérapie altèrent moins le désir des hommes par rapport à la castration chirurgicale ou chimique : 55 % des patients contre 20 % (ANDERSON, 2003).

2.3.4. Les agonistes de la LH-RH

- **Mécanisme pharmacologique**

Les agonistes de la LH-RH ou analogues de la GnRH, vont mimer l'action de la LH-RH au niveau de l'hypophyse. Après une phase transitoire d'hypersécrétion (flare-up), ils entraînent un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH par désensibilisation des récepteurs hypophysaires qui conduira à un arrêt de la sécrétion hormonale testiculaire ou ovarienne donc à une castration chimique, réversible à l'arrêt du traitement. Ils sont systématiquement associés à un antiandrogène au début du traitement d'un cancer de la prostate pour palier le flare-up et ce, pendant le premier mois (VIDAL, 2013).

La buséréline, la goséréline, la leuproréline et la triptoréline sont essentiellement utilisées sous forme injectable à libération prolongée ou d'implants. Elles sont **indiquées dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant** localement avancé ou métastatique ou dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. On les retrouve également en gynécologie dans le traitement de l'endométriose, les fibromes utérins, la puberté précoce et dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant en pré-ménopause ou en traitement préopératoire (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Les troubles de l'érection et la baisse de la libido sont directement liés à la chute de la testostérone. Ces manifestations sont très fréquentes lors de l'utilisation des analogues de la LH-RH (CHEVALIER, AMIEL, 2006).

Les bouffées de chaleur identiques à celles qui sont bien connues des femmes au moment de la ménopause surviennent avec une fréquence variable chez les hommes traités pour un cancer de la prostate métastatique. La baisse de testostérone induite par les analogues de la LH-RH entraîne une baisse de la sécrétion d'endorphines au niveau de l'hypothalamus. Ces endorphines inhibent la sécrétion de cathécolamines agissant sur la thermorégulation et cette augmentation

des cathécolamines provoque les bouffées de chaleur.

Chez la femme, ils sont associés aux mêmes symptômes que ceux retrouvés à la ménopause comme la sécheresse vaginale et la baisse de la libido. Ces symptômes vont diminuer une fois que le traitement sera arrêté (MANSEL, GOYAL et coll. 2004).

Les gynécomasties sont plus rares avec les traitements par agonistes de la LH-RH qu'avec les anti-androgènes du fait d'un effondrement de la testostérone qui n'est plus aromatisée en oestrogènes au niveau mammaire. La gynécomastie est également rare dans le traitement utilisant un blocage androgénique maximum.

L'administration d'antagonistes de la GnRH (ganirelix, degarelix) conduiraient aux même effets que l'administration continue de GnRH qui tarit la sécrétion de FSH et LH.

Tableau VII : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les médicaments hormonaux

Diminution du désir	Troubles de l'excitation	Troubles orgasmiques et éjaculatoires	Gynécomastie	Sécheresse vaginale
Anti-androgènes	Anti-androgènes	Anti-androgènes	Anti-androgènes	
Agonistes LH-RH	Agonistes LH-RH	Agonistes LH-RH		
Inhibiteur-aromatase	Inhibiteur-aromatase	Inhibiteur-aromatase		Inhibiteur-aromatase
SERM	SERM	SERM		SERM

2.3.5. Prise en charge des troubles sexuels liés aux anti-androgènes et agonistes LH-RH

Conserver une sexualité satisfaisante est le principal souci d'une majorité d'hommes confrontés à un cancer de la prostate et à ses traitements.

L'anticipation des conséquences sexuelles du cancer de prostate fait partie intégrante de leur prise en charge. Dans l'ensemble, la restauration de la fonction sexuelle est largement améliorée lorsque la prise en charge, le conseil et l'information se font précocement (DUNN, KAZER, 2011).

La perte d'érection est le principal symptôme responsable de la détérioration de la qualité de vie du patient. Dans un premier temps, il faudra évaluer l'impact sexuel. Il est indispensable **d'évaluer la sexualité du couple avant le traitement** afin de délivrer une information complète et d'envisager des solutions thérapeutiques précoces et adaptées à la demande du couple.

Une dysfonction érectile préexistante doit faire l'objet d'une attention particulière. Il conviendra d'approfondir les recherches dans le but d'identifier une cause métabolique ou cardiovasculaire dont il faudra préciser l'importance et l'impact pour la bonne marche du traitement à venir (SAVAREUX, DROUPY, 2009)

La prise en charge thérapeutique de la dysfonction érectile associe pharmacothérapies, sexothérapies et méthodes physiques. Après avoir informé le patient des risques de dégradation de sa fonction érectile, il faudra corriger certains facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le tabac, l'obésité ou le diabète.

La relance pharmacologique de l'érection des patients devra prendre en compte : l'âge, le statut érectile du patient avant le traitement anticancéreux, l'ensemble du traitement mis en place (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie) et la précocité du protocole mis en place.

Les IPDE5 représentent le traitement de premier choix en l'absence de contre-indication. Ils seront prescrits à doses croissantes pour évaluer l'efficacité du traitement au cours de plusieurs tentatives. Précisons que ces traitements facilitent l'érection, et ne seront que peu efficaces si le patient ne présente plus de tout d'érection (CHEVALLIER, AMIEL, 2006).

Les injections intra-caverneuses de prostaglandine E1 sont généralement proposées lors de contre-indications à l'utilisation des IPDE5 ou lorsqu'ils génèrent trop d'effets indésirables. Une bonne compréhension du traitement et du geste à réaliser pour l'injection est nécessaire pour garantir une érection de qualité (CHEVALLIER, AMIEL, 2006).

Le vacuum est une pompe faisant le vide autour du pénis ce qui provoque un afflux sanguin dans les corps caverneux et rendant l'érection possible. Elle est proposée aux patients qui ont des difficultés techniques, des douleurs lors de la réalisation des injections, qui ne souhaitent pas se piquer ou pour qui les injections ne sont pas efficaces. Il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse mais son utilisation nécessite une bonne complicité dans le couple (CHEVALLIER, AMIEL, 2006).

Pour les gynécomasties, une prévention pourrait être réalisée par irradiation à faible dose des glandes mammaires comme cela était préconisé lors des traitements par oestrogènes. Le traitement chirurgical reste le plus efficace si la gynécomastie est gênante. Localement peuvent être appliqués des anti-inflammatoires pour limiter les douleurs de tension mammaire (SAVAREUX, DROUPY, 2009).

Un traitement préventif pour limiter les bouffées de chaleur peut être envisagé, identique à celui des femmes.

Conclusion :

Nous venons de voir que ces médicaments régulant ou supprimant l'action des hormones stéroïdiennes **sont très néfastes sur la fonction sexuelle** et ce, à tous les niveaux.

Ils peuvent s'inscrire dans la prise en charge d'un cancer (prostate, sein) et cette maladie peut être difficile à accepter par les patients.

Le patient peut donc s'il se trouve dans une phase de déni ne pas être observant, ce qui diminuerait sa guérison. L'instauration d'un tel traitement ne peut se faire qu'après avoir **expliqué son but, sa durée** qui peut être longue comme l'hormonothérapie dans le cancer du sein dont la durée est de 5 ans ainsi que les différents effets indésirables et pas seulement ceux affectant la sexualité.

Lors d'une première délivrance, **le pharmacien devra prendre le temps d'insister sur la bonne observance du traitement**. Compte tenu de la situation difficile dans laquelle peut se trouver les patients, il n'est pas forcément judicieux de mettre en avant immédiatement ces effets indésirables. C'est au cours d'un renouvellement que le pharmacien pourra s'inquiéter de la tolérance du traitement et instaurer le dialogue si le patient en est demandeur.

Là encore, il est important de ne pas laisser le patient seul face à ses troubles.

2.4. Les antihypertenseurs

Les dysfonctions sexuelles sont des effets indésirables courants et rapportés depuis longtemps chez les hommes hypertendus, notamment avec **les diurétiques et les bêta-bloquants qui furent les premiers antihypertenseurs utilisés**. En revanche, peu de données concernent l'impact des antihypertenseurs sur la sexualité féminine, et la majorité des études portent sur les hommes (Lewis et coll., 1998).

Parmi les dysfonctions sexuelles rencontrées, la dysfonction érectile est fréquente chez les patients présentant une hypertension. Les mécanismes responsables ne sont pas entièrement élucidés mais il s'agirait de l'association de facteurs hormonaux

comme l'angiotensine II, neurogènes avec la noradrénaline et hémodynamiques qui induiraient une altération de la relaxation musculaire lisse (MANOLIS, DOUMAS, 2012)

Plusieurs rapports collectés depuis plus de 30 ans indiquent que 2,4 à 58% des hommes hypertendus ont présenté au moins un symptôme de dysfonction sexuel à divers degrés de sévérité variables durant leur traitement (FERRARIO, LEVY, 2002).

2.4.1. Les bêta-bloquants

- **Mécanisme pharmacologique**

Les bêta-bloquants agissent par antagonisme compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta présents sur le cœur, les vaisseaux et les bronches.

Au niveau cardio-vasculaire, ils entraînent :

- une réduction de la fréquence cardiaque par dépression de l'automatisme du noeud sinusal,
- un ralentissement de la conduction dans le noeud auriculo-ventriculaire,
- une réduction de la contractilité du myocarde.

Au niveau vasculaire, ils sont responsables d'une vasodilatation.

Au niveau rénal, ils inhibent la sécrétion de rénine et donc diminuent la synthèse d'angiotensine II vasoconstrictrice (VIDAL, 2013).

Certains bêta-bloquants présentent une cardiosélectivité qui limite ainsi les effets liés au blocage des récepteurs bêta-2-adrénergiques (résistance à l'insuline, bronchoconstriction, vasoconstriction). C'est le cas de molécules plus récentes comme l'aténolol, l'acébutolol, le métoprolol ou le bisoprolol (VIDAL, 2013).

D'autres bêta-bloquants comme le cartéolol ou l'acébutolol possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque qui limite leur effet bradycardisant et le risque d'aggravation des phénomènes de Raynaud (VIDAL, 2013).

De plus, certains bêta-bloquants lipophiles (propranolol, métoprolol) passent la barrière hémato-encéphalique et ont une action sur le système nerveux central qui pourrait expliquer certains effets indésirables (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Depuis longtemps les bêta-bloquants ont été incriminés pour leur effet néfaste sur l'érection. Les études ont démontré que **cette dysfonction était dose dépendante** et était davantage ressentie par les patients lors de l'utilisation de bêta-bloquants non sélectifs, d'ancienne génération comme **le propranolol**.

L'aténolol qui est plus récent et plus sélectif a un **effet intermédiaire** tandis que les bêta-bloquants vasodilatateurs tels que le céliprolol, le carvedilol et le nébivolol semblent avoir un effet moins défavorable.

Les bêta-bloquants non cardiosélectifs inhiberaient l'activité des cellules de Leydig par l'intermédiaire des récepteurs bêta-2-adrénrgiques (BAUMHÄKEI et coll., 2011).

Dans une méta-analyse de six études ayant évalué 14 897 patients hypertendus, **la dysfonction sexuelle touche 21,6% des patients traités par bêta-bloquants contre 17,4% pour les patients sous placebo**. D'autres études viennent confirmer le rôle délétère des bêta-bloquants, l'arrêt du traitement par les bêta-bloquants pour cause de dysfonction sexuelle ayant été estimé à 1 sur 438 patients traités par an (KO et coll., 2002).

Une diminution des taux de testostérone et de FSH, associée à une baisse de la libido et de l'activité sexuelle, a été remarquée chez les hommes recevant de l'aténolol, du métoprolol, du pindolol et du propranolol. On notera que **l'aténolol** réduit le nombre de rapports sexuels mensuels de 7,8 à 4,2 par rapport au placebo (BAUMHÄKEL et coll., 2011 ; FOGARI et coll., 1998).

Le nébivolol, d'apparition plus récente semble être une exception. En plus de son action antagoniste des récepteurs bêta-adrénrgiques, il stimulerait la NO-synthétase. Cette augmentation de la libération de NO semble avoir **des effets**

positifs sur la fonction sexuelle, hypothèse qui a été vérifiée par les essais cliniques. Le nébivolol se pose donc comme **alternative** lorsque survient une dysfonction érectile gênante au cours d'un traitement antihypertenseur et que l'utilisation d'un bêta-bloquant est nécessaire (BOYDAKE et coll., 2005).

On note que l'effet placebo est particulièrement important sur la fonction sexuelle des patients hypertendus. En effet, une étude a randomisé 96 patients hypertendus dans trois groupes :

- dans le 1er groupe, les patients ne sont pas informés du type d'anti-hypertenseur qu'ils reçoivent,
- dans le 2e groupe, on les informe qu'ils reçoivent de l'aténolol,
- et le 3e groupe reçoit un bêta-bloquant qui peut avoir un effet délétère sur la fonction sexuelle.

Lorsque l'on interroge par la suite les patients, on constate que :

- 3,1 % des patients du 1er groupe présentent une dysfonction sexuelle,
- 15,6 % du 2^e groupe présentent une dysfonction,
- 31,2 % du 3^e groupe se plaignent de ce problème.

Il y a donc **un effet placebo extrêmement important dans la tolérance aux anti-hypertenseurs** et cette étude est d'autant plus intéressante que les plaintes de dysfonction sexuelle pouvaient être améliorées par l'administration d'un placebo. Ceci montre bien sûr l'importance de l'effet psychologique que peut avoir l'administration d'un médicament anti-hypertenseur sur la fonction sexuelle (SILVESTRI et coll., 2003).

2.4.2. Les diurétiques

- **Mécanisme pharmacologique**

Les diurétiques favorisent l'élimination urinaire du sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme, réduisant la pression artérielle. Trois familles de diurétiques sont utilisées en pratique

en fonction de leur site d'action :

- ♦ Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse agissent sur le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante de la hanse de Henlé en inhibant la réabsorption du sodium et favorisant l'élimination rénale d'eau (VIDAL, 2013).

- ♦ Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques inhibent le cotransport Na^+/Cl^- au niveau du tube contourné distal. Cette inhibition bloque la réabsorption de Na^+ . L'effet global est une diurèse chloro-sodée avec une diminution de l'excrétion du calcium. De plus, ces diurétiques favorisent l'élimination de K^+ . Il s'en suit une diminution de la volémie à court terme et une diminution des résistances périphériques à long terme responsable de la baisse de la pression artérielle (VIDAL, 2013).

- ♦ Diurétiques distaux

Les anti-aldostérones sont des diurétiques épargneurs potassiques. Ils se fixent aux récepteurs cytoplasmiques des minéralocorticoïdes, et empêchent la migration du complexe formé vers le noyau de la cellule cible. Les diurétiques distaux inhibent ainsi la sécrétion potassique et d'ions H^+ par les tubes distaux et collecteurs. L'amplitude de l'effet natriurétique des anti-aldostérone dépend du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale (VIDAL, 2013).

- **iatrogénie médicamenteuse**

Les diurétiques thiazidiques ont été les antihypertenseurs les plus impliqués dans la survenue de dysfonctions érectiles. Les mécanismes responsables des effets négatifs des thiazidiques sur la fonction érectile sont inconnus. Il a été suggéré que l'appauvrissement de sodium entraîne une augmentation de l'activité alpha-2-adrénergique déprimant la fonction érectile. Ils sont également responsables d'une perte de la libido et de troubles de l'éjaculation. Ils augmenteraient les taux de

prolactine et d'oestrogènes. Les diurétiques de l'anse semblent être mieux tolérés sur le plan sexuel et peuvent être remplacés par un diurétique thiazidique (DUGRÉ, 2008).

Citons deux grandes études : la 1ère est le « Trial of Antihypertensive Interventions and Management, TAIM ». Elle a montré que **l'administration de chlortalidone altérait la fonction sexuelle** à raison de 28 % alors que celle-ci l'était de 11 % avec l'atenolol et de 3 % avec le placebo (WASSERTHEIL-SMOLLER et coll., 1991).

La 2ème étude de grande envergure est l'étude « Treatment of Mild Hypertension Study, TOHMS » qui révèle 17 % de problèmes érectiles deux ans après l'administration de chlortalidone alors que ces mêmes plaintes n'étaient présentes que chez 8 % des patients sous placebo (GRIMM, 1997).

La spironolactone est responsable de gynécomasties douloureuses et de perturbations menstruelles par ses effets antiandrogènes. Au niveau de ces cellules cibles, elle bloque les récepteurs androgéniques. Elle diminue la synthèse de testostérone, augmente sa clairance hépatique et stimule son aromatisation en oestradiol (FOGARI, ZOPPI, 2004). La spironolactone diminue également la libido et modifie la lubrification vaginale (GIRALDI, VICTOR, 2002).

2.4.3. Les alpha-bloquants

- **Mécanisme pharmacologique**

Ces antihypertenseurs vasodilatateurs agissent d'une part, par blocage des récepteurs alpha-1-post-synaptiques et d'autre part, par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle.

Deux molécules peuvent être citées : **l'urapidil et la prazosine**. Notons qu'ils ne sont **utilisés qu'en dernier recours** lorsque les autres traitements antihypertenseurs se sont révélés inefficaces (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Les alpha-bloquants peuvent perturber la sexualité chez l'homme en favorisant les éjaculations rétrogrades par relâchement du sphincter urétral ou par l'induction d'un priapisme. Ils peuvent à la fois favoriser l'érection par leur action périphérique sur les fibres musculaires lisses cavernueuses et l'inhiber par leur action centrale sur les récepteurs alpha-1-hypothalamiques. La prazosine diminuerait la libido dans 15% des cas (VLIET, MEYER, 1982).

2.4.4. Les antihypertenseurs centraux

- **Mécanisme pharmacologique**

Ces médicaments agissent sur le système nerveux central au niveau du système sympathique qui contrôle notamment, le rythme cardiaque.

La méthyldopa est un agoniste des récepteurs alpha-2-présynaptiques et un inhibiteur de la dopa décarboxylase, provoquant une diminution de la synthèse de dopamine. La diminution du tonus sympathique induit une baisse de la pression artérielle par diminution de la fréquence du débit cardiaque et des résistances périphériques (VIDAL, 2013).

La rilménidine et la moxonidine sont des agonistes des récepteurs des imidazolines. Ils sont responsables d'une baisse du tonus sympathique et de la tension artérielle (VIDAL, 2013).

- **latrogénie médicamenteuse**

Les effets néfastes de la méthyldopa sur les centres de l'érection, de l'éjaculation et de la libido s'exercent par le biais d'une action complexe centrale (sédation, hyperprolactinémie, dépression) et périphérique (antagoniste alpha-2-adrénergique). (DROUPY, 2002).

La clonidine et la méthildopa sont responsables d'une diminution du désir et d'une diminution de l'excitation sexuelle chez l'homme et chez la femme (FOGARI, ZOPPI, 2004). La clonidine entraîne des dysfonctions érectiles dans 17 à 30 % des cas par inhibition de la composante sympathique de l'érection.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des troubles sexuels induits par les antihypertenseurs

Troubles du désir	Troubles de l'excitation	Troubles orgasmiques et éjaculatoires
Bêta-bloquants	Bêta-bloquants	Bêta-bloquants
Diurétiques thiazidique	Diurétiques thiazidique	
Spironolactone	Spironolactone	
Alpha-bloquants	Alpha-bloquants	Alpha-bloquants
Antihypertenseurs centraux	Antihypertenseurs centraux	Antihypertenseurs centraux

2.4.5. Prise en charge des troubles sexuels liés aux antihypertenseurs

Le choix de la classe thérapeutique est déterminant pour éviter d'altérer la fonction sexuelle et garantir la bonne observance du traitement par le patient. À la différence des anciennes classes d'antihypertenseurs, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et les IEC semblent bénéfiques pour la fonction sexuelle.

L'angiotensine II est connue pour son rôle dans la pathogenèse de la dysfonction érectile. En effet, elle induit une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium avec contraction de la musculature lisse qui tend à inhiber l'érection.

Les sartans empêchant l'action de l'angiotensine II sont donc des protecteurs de la fonction endothéliale. Il a été montré que le losartan et le valsartan améliorent significativement la fonction érectile et la satisfaction sexuelle chez les hommes présentant une dysfonction érectile (LLISTERRI et coll., 2001 ; FOGARI et coll.,

2002). Une seconde étude atteste que le valsartan améliore la fonction sexuelle chez les femmes hypertendues en post-ménopause (FOGARI et coll., 2004).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme le captopril ou le lisinopril présentent un profil de tolérance intéressant du point de vue de la sexualité et peuvent par conséquent être prescrits pour limiter les dysfonctions érectiles. Mais il semble que leur bénéfice soit moins important que celui apporté par les ARA II, sûrement du à un blocage incomplet de la production d'angiotensine II (DOUMAS, DOUMA, 2006).

Concernant les inhibiteurs calciques, les études indiquent qu'ils n'influencent pas la fonction sexuelle et peuvent donc être envisagés lors d'un changement de traitement (SCHOENENBERGE, ERNE, 2009).

En cas de dysfonction érectile induite par un antihypertenseur, l'ajout d'un IPDE5 sans contre-indication existante peut être envisagé. Ils ont prouvé leur efficacité dans le traitement des dysfonctions érectiles mais la question de leur sécurité sur la santé des patients hypertendus doit être soulevée du fait de leur caractère vasodilatateur et du risque d'hypotension existant. Ils peuvent être prescrits avec tous les antihypertenseurs à l'exception des dérivés nitrés et des alpha-bloquants. Selon les recommandations de l'association américaine d'urologie concernant l'utilisation des IPDE5 avec les alpha-bloquants : le tadalafil et le sildénafil à la dose de 50 et 100 mg peuvent être utilisés mais le vardénafil est quant à lui contre-indiqué du fait du risque d'hypotension. Notons que l'utilisation des IPDE5 avec les bêta-bloquants possédant une activité alpha-bloquante (labétalol, carvedilol) doit être faite avec précaution vu le peu de données existantes (DOUMAS, DOUMA, 2006).

Conclusion :

Les antihypertenseurs d'ancienne génération (bêta-bloquants, diurétiques, d'action centrale) affectent négativement la fonction sexuelle alors que ceux de nouvelles générations (ARA II, IEC, inhibiteurs calciques) semblent être bénéfiques ou sans action. De plus amples études semblent être nécessaires pour établir le réel impact des antihypertenseurs sur la sexualité féminine et sur la qualité de vie du couple. Il convient également de rappeler le rôle de l'effet nocébo que peut avoir un médicament comme les bêta-bloquants sur la fonction sexuelle. Le remplacement ou l'ajout d'un nouveau médicament est parfois difficile. Il doit en effet être en accord avec la pathologie et les contre-indications des traitements reçus.

2.5. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

2.5.1. Mécanisme pharmacologique

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase sont au nombre de deux : le finastéride 5mg et le dutastéride qui sont utilisés dans le traitement des troubles urinaires liés à l'hypertrophie benigne de la prostate et le finastéride 1 mg que l'on retrouve dans le traitement de l'alopecie androgénique chez l'homme (VIDAL, 2013).

Ces molécules sont des inhibiteurs de l'enzyme convertissant la testostérone en dihydrotestostérone, sa forme active. La 5- α -réductase agit également en convertissant la progestérone en 5- α -dihydroprogésterone et la deoxycorticostérone en 5- α -dihydrodeoxycorticostérone. Ces molécules n'ont pas d'affinité pour les récepteurs androgéniques c'est pourquoi ils n'entraînent pas d'action spécifique aux androgènes (VIDAL, 2013).

2.5.2. Iatrogénie médicamenteuse

Connaissant le rôle des androgènes sur la libido, l'érection et l'éjaculation, leur diminution est synonyme d'altération de la fonction sexuelle.

La fonction érectile est affectée par toutes ces molécules. C'est l'effet indésirable le plus fréquent et conduisant le plus souvent à un abandon du traitement. Les études rapportent des dysfonctions érectiles chez 8% des patients traités par finasteride et 6% chez ceux traités avec du dutasteride (TRAISH et coll., 2011).

Le mécanisme exact à l'origine de ces troubles n'est pas encore totalement élucidé. Il serait dû à la diminution des taux de DHT qui diminuerait l'activité de la NO synthétase, responsable d'une diminution de la synthèse de NO, médiateur essentiel de l'érection (ERDEMIR et coll., 2008).

Concernant les troubles de l'éjaculation leur fréquence d'apparition sous finasteride est comprise entre 2,1 et 7,7% (TENOVER et coll., 1997).

La plupart des études ont rapporté une diminution ou une perte totale de la libido après plusieurs mois de traitement. L'incidence des troubles de la libido sous finasteride est comprise entre 3,1 et 5,4 % (TENOVER et coll., 1997).

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase peuvent également entraîner des gynécomasties. De 1992 à 1995, la FDA recensa 214 cas de gynécomastie chez des hommes recevant du finasteride dans le traitement de l'alopecie androgénique ou pour l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les taux d'estradiol libre chez les patients traités sont alors anormalement élevés. Le mécanisme à l'origine de ces troubles semblerait être dû à une altération de la conversion de testostérone en estradiol modifiant ainsi le rapport testostérone/oestradiol. Cette augmentation d'estradiol a entraîné quelques cancers du sein chez ces patients (TRAISH et coll., 2012).

2.5.3. Persistance des effets indésirables

Malgré l'arrêt de ces traitements, beaucoup d'hommes rapportent une baisse de leur libido et des troubles de l'érection. Ces hommes n'ayant jamais présenté de troubles sexuels voient leur qualité de vie profondément impactée.

Pour expliquer l'effet neurologique du finasteride à long terme, il est possible que la réduction des concentrations en hormones sexuelles affecte la plasticité neuronale des régions du cerveau contrôlant la sexualité. Malheureusement peu de données humaines sont disponibles mais les modèles animaux peuvent se révéler intéressants pour décrypter le mécanisme de ces effets indésirables (IRWIG, 2012).

Le finasteride traverse la barrière hémato-encéphalique et bloque la 5- α -réductase diminuant les concentrations de 3 hormones sexuellement actives : la DHT, la 5- α -dihydroprogestérone, et la 5- α -dihydrodeoxycorticostérone. Il a été démontré que ces stéroïdes neuroactifs modulaient la genèse et la survie des neurones. Les métabolites de la DHT, de la 5- α -dihydroprogestérone et de la 5- α -dihydrodeoxycorticostérone sont connus pour leur rôle de médiateur du système nerveux central ayant d'importantes fonctions incluant la modulation des récepteurs GABAa. Ces fonctions physiologiques en rapport avec l'humeur, le stress, le sommeil et l'activité sexuelle peuvent nous orienter sur la persistance de ces troubles (IRWIG, 2012).

2.5.4. Prise en charge des troubles sexuels

L'instauration d'un tel traitement ne peut se faire qu'après avoir évalué la balance bénéfique/risque vu la forte incidence de ces troubles. Le patient doit être averti qu'il existe un sérieux risque d'altération de la fonction sexuelle même après l'arrêt du traitement.

Le choix d'un traitement à base d'extraits de plantes comme l'extrait lipidostérolique de *Serenoa repens* peut se révéler judicieux dans le traitement des troubles urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ces extraits présentent des propriétés d'inhibition non compétitive de la 5- α -réductase et ne semblent pas responsables de dysfonction sexuelle (ZLOTTA et coll., 2005).

Pour le traitement de l'alopecie androgénique, le minoxidil sous forme de spray ou de mousse à 2 ou 5% peut être proposé. Cet ancien antihypertenseur connu pour ses propriétés vasodilatatrices, entraînerait une plus grande irrigation sanguine du cuir

chevelu et amènerait plus de nutriments à la racine des cheveux. Il est recommandé de l'appliquer deux fois par jour sur les zones à traiter. Son effet semble cependant s'estomper à l'arrêt du traitement.

Conclusion :

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase entraînent une baisse de la libido, des troubles de l'éjaculation et de l'érection, au cours du traitement et même après son arrêt.

L'inhibition de la conversion de testostérone en DHT et la diminution de la concentration en métabolite actif sont à l'origine de ces effets indésirables. Il semble légitime vu la fréquence de ces troubles que le patient en soit informé par son médecin ou son pharmacien lors de l'instauration de ce traitement. Le pharmacien pourra également s'inquiéter de la tolérance du traitement et le cas échéant proposer une alternative pour enrayer la chute des cheveux.

2.6. Les hypolipémiants

Les dyslipidémies ont un puissant effet délétère sur la fonction endothéliale. Elles favorisent la formation de la plaque d'athérome pouvant endommager l'artère caverneuse. Le cholestérol entraîne une diminution de la relaxation induite par l'acétylcholine et une augmentation du tonus par la noradrénaline. Les triglycérides et les acides gras provoquent l'inhibition de l'activité des NO synthétases endothéliales entraînant une diminution de la vasodilatation endothéliale et donc une réduction du flux sanguin pénien. En cas d'obésité associé, le tissu adipeux génère des cytokines pro-inflammatoires et diminue la transcription des NO synthétases endothéliales (BARBIN, 2010).

Le traitement des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies fait notamment appel aux fibrates et aux statines.

2.6.1. Mécanisme pharmacologique

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une enzyme essentielle intervenant dans la synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA. (VIDAL, 2013).

Les fibrates diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines (VLDL) qui assurent le transport des triglycérides dans le plasma et augmentent leur catabolisme. Il semble que l'action des fibrates soit reliée par des récepteurs nucléaires apparentés aux récepteurs des hormones stéroïdes. Par ce mécanisme, les fibrates augmentent la lipolyse, diminuent les triglycérides et induisent une augmentation du HDL-cholestérol (VIDAL, 2013).

2.6.2. Iatrogénie médicamenteuse

Les hypolipémiants altèrent surtout l'érection et sont sans effet sur l'éjaculation, la lubrification et la libido. Dans une étude de 678 patients présentant des troubles lipidiques et une hypertension artérielle, le groupe de patients traités par statines, cholestyramine ou fibrates présente plus d'impuissance que celui des patients non traités (12% contre 5,6%). Dans le groupe traité, 45% des troubles étaient rapportés par les patients sous fibrate et 22% chez ceux traités par statine (BRUCKERT et coll., 1996).

Afin de mieux connaître le lien entre statine et dysfonction érectile, une étude s'est basée sur l'analyse des données des centres de pharmacovigilance français. Les auteurs ont analysé les rapports entre le 1er janvier 1985 et le 31 décembre 2006 chez des hommes âgés de 13 à 80 ans. Pour cela, ils ont utilisé la méthode «cas/non-cas». Ont été considérés comme «cas», les patients dont le ou les effets indésirables rapportés concernaient une dysfonction érectile et comme «non cas», les patients dont les effets indésirables rapportés ne comportaient pas de trouble de l'érection.

Parmi les 110 685 rapports sélectionnés, la prise de statines a été identifiée 4471 fois (4 %) dont 51 cas (1.1 %) avec dysfonction érectile. Le délai moyen entre le début de la prise de statine et la survenue de dysfonction érectile a été estimé à 62

jours. L'association entre statine et dysfonction érectile a été significative pour l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine mais non significative pour la fluvastatine et la pravastatine.

Cette étude a mis en évidence que les statines pouvaient induire ou détériorer une dysfonction érectile. Cependant elle n'a pas permis de mettre en relation des dysfonctions érectiles avec la dose journalière reçue et la durée du traitement. Dans 56,9% des cas, le retour de l'érection a été obtenu après arrêt du traitement. Davantage de données sont nécessaires pour confirmer la conclusion de cette étude (DO et coll., 2009).

Les statines ont un effet défavorable sur l'érection en inhibant la synthèse de testostérone responsable d'une baisse des taux circulants. Cependant elles présentent également des effets bénéfiques comme l'augmentation de la biodisponibilité de NO, et la synergie d'action avec le sildénafil (LA VIGNERA, 2012).

Le gemfibrozil a induit une dysfonction érectile chez un homme de 35 ans après 3 semaines de traitement. Le mécanisme de ce trouble est non élucidé mais pourrait résulter d'une interaction avec les PPAR et de l'augmentation de l'aromatisation des androgènes en oestrogènes (JAMES et coll., 2002).

2.6.3. Prise en charge des troubles sexuels

La cholestyramine est une résine chélatrice des sels biliaires ayant un effet hypocholestérolémiant par inhibition du cycle entéro-hépatique des sels biliaires dérivés du cholestérol qui ont pour rôle d'émulsionner les lipides dans le tube digestif pour faciliter leur absorption. Elle n'entraîne pas de troubles de l'érection et peut se substituer aux fibrates ou aux statines pour limiter les troubles de l'érection. En pratique, il est bien rare de voir une statine remplacée ou arrêtée pour cause de troubles de la sexualité.

Conclusion :

Les hypolipémiants alternent surtout l'érection et sont sans effet sur les autres fonctions sexuelles. Les statines peuvent avoir un effet négatif sur l'érection par diminution des taux de testostérone nécessaires au bon fonctionnement de l'activité sexuelle mais dans certains cas, leurs actions bénéfiques ont également été avancées. Rappelons que les dyslipidémies sont d'importants facteurs de risque de dysfonction érectile.

2.7. Les antiulcéreux

2.7.1. Mécanisme pharmacologique

La prise en charge de l'ulcère repose sur l'utilisation d'antiulcéreux antisécrétoires comme les anti-H2, de moins en moins utilisés suite à l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP.

Les anti-H2 s'opposent à la fixation de l'histamine sur ses récepteurs présents majoritairement au niveau gastrique mais également au niveau des vaisseaux et des bronches. Ils entraînent une diminution du volume et de l'acidité des sécrétions gastriques (VIDAL, 2013).

Les IPP sont des pro-drogues qui après absorption intestinale et distribution sous forme non ionisée sont absorbés au niveau pariétale où ils sont activés par réaction de protonation et inhibent de façon irréversible la pompe à proton (VIDAL, 2013).

2.7.2. Iatrogénie médicamenteuse

L'utilisation à long terme d'antiulcéreux peut affecter la fonction sexuelle par différents mécanismes. Dans la majorité des cas, ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Parmi les anti-H2 utilisés, seule la **cimétidine** présente des effets anti-androgéniques et entraîne **une hyperprolactinémie induisant gynécomastie, tension mammaire, troubles de l'érection et baisse de la libido**. Elle induit un effet antiandrogénique par inhibition compétitive de la dihydrotestostérone au niveau des récepteurs androgéniques (RODRIGUEZ, JICK, 1994).

La cimétidine et la ranitidine ont été impliquées dans la survenue de dysfonctions érectiles réversibles à l'arrêt du traitement. Une action locale sur le muscle lisse caverneux et endocrinien par le biais d'une hyperprolactinémie a été évoquée dans la pathogénie de ces troubles (JENSEN et coll., 1983).

Les IPP ne sont qu'exceptionnellement impliqués dans la survenue de troubles sexuels mais la littérature rapportent de rares cas de gynécomastie avec le lansoprazole et l'oméprazole (LINDQUIST, EDWARDS, 1992 ; COMAS et coll., 2000).

De plus, une dizaine de cas d'impuissance ont été rapportés chez des patients recevant le l'oméprazole à la dose de 20 ou 40 mg. Ces cas d'impuissance ne se sont faits ressentir qu'après plusieurs jours de traitement et ont été réversibles à la fin de celui-ci (LINDQUIST, EDWARDS, 1992).

Les mécanismes responsables des troubles de l'érection induits par les IPP ne sont pas encore élucidés. Certains auteurs avancent qu'ils seraient responsables d'une diminution de la concentration plasmatique de testostérone. Le rôle du CYP 3A4 sur la conversion de la testostérone en beta-hydroxytestostérone a également été avancé (ROSENSHEIN et coll., 2004 ; COULSON et coll., 2003).

2.7.3. Prise en charge des troubles sexuels

L'administration de cimétidine à dose élevée pendant plusieurs mois doit inciter le pharmacien à questionner le patient sur sa vie sexuelle. Si ce dernier est sujet à des troubles de la libido ou à des dysfonctions érectiles, il convient alors de remplacer la cimétidine par un IPP ou un topique gastro-intestinal comme l'alginat de sodium qui

limitera l'effet de l'acidité tout en préservant la vie sexuelle du patient.

Conclusion :

Les troubles de la sexualité sont surtout induits par la cimétidine et ses effets anti-androgéniques. Les inhibiteurs de la pompe à proton ne sont qu'exceptionnellement impliqués dans ce type d'effet indésirable et constituent donc une alternative intéressante.

2.8. Les opioïdes

2.8.1. Mécanisme pharmacologique

Dans le système nerveux central, on distingue trois classes de récepteurs opioïdes : μ , κ , et δ . Un opioïde est une substance dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparenté. Il peut agir sur ces récepteurs en se comportant comme agoniste, antagoniste ou encore agoniste partiel en fonction du type de récepteurs.

Les morphiniques sont des antalgiques, agonistes des récepteurs μ . Leur mode d'action n'est pas encore intégralement élucidé mais elle agirait sur la prise de conscience de la sensation douloureuse et sur la transmission des messages nociceptifs au niveau médullaire par une action dépressive directe au niveau spinal, action indirecte au niveau du tronc cérébral par renforcement des contrôles inhibiteurs descendants. La stimulation des récepteurs périphériques est à l'origine d'effets indésirables comme la constipation et la détresse respiratoire (VIDAL, 2013).

La méthadone est un opioïde synthétique découvert lors de la Seconde Guerre mondiale. Elle a un effet agoniste sur les récepteurs μ du système nerveux lui conférant ainsi des propriétés analogues à celles de la morphine. Cette molécule est utilisée dans la désintoxication des patients toxicomanes. L'objectif principal des traitements de substitution des opiacés vise l'abandon des consommations illicites en

saturant totalement les récepteurs opiacés aux dépens d'une suppression des affects (VIDAL, 2013).

2.8.2. Iatrogénie médicamenteuse

Les opiacés altère la sexualité en agissant:

- sur l'axe hypothalamo-hypophysaire,
- sur la production de prolactine,
- ou directement sur la production testiculaire de testostérone.

Ces perturbations ont comme conséquence un impact sur la production de testostérone. Cette baisse de testostérone plasmatique en dessous de la normale est associée à une baisse de la libido et à des troubles de l'érection. De même, les hommes présentant des taux d'hormones sexuelles bas voient leur fonction érectile et leur libido augmenter sous traitement hormonal substitutif. Cependant la libido est fortement dépendante également de l'état de santé psychologique alors que les troubles sexuels sont particulièrement influencés par le terrain somatique sous-jacent, vasculaire, neurologique et par les influences toxiques (AZIZI et coll., 1973).

Chez les femmes, les perturbations de la sexualité entraînées par les médicaments de substitution aux opiacés seraient essentiellement liées à une perturbation de la production cyclique normale des hormones régulatrices LH et FSH (PAICE et coll., 1994).

Les éjaculations précoces sont également fréquentes chez les toxicomanes et peuvent être isolées ou associées à d'autres troubles. Dans une étude conduite chez 65 hommes recevant de la méthadone, les auteurs ont montré que 36,8% des sujets ressentaient une amélioration alors que 26,3% constataient une détérioration de leur éjaculation. Sur l'ensemble des sujets, seuls deux avaient été questionnés sur leur sexualité par leur médecin ce qui prouve encore une fois que les troubles de la sexualité sont sous-étudiés (CHEKURI et coll., 2012).

Dans une étude de prise en charge de la douleur par des antalgiques opioïdes, les auteurs ont rapporté une diminution de la libido et des troubles de l'érection chez 23

des 24 hommes et chez 22 des 32 femmes traitées. La majorité des patients sous traitement ont présenté un hypogonadisme avec diminution des concentrations d'estradiol, de progestérone, de testostérone et de LH (ABS et coll. 200). Une seconde étude confirme ce résultat - les hommes et femmes recevant des opiacés par voie spinale voient leur libido diminuer ainsi que leur capacité à obtenir et maintenir une érection (PAICE et coll., 1994).

2.8.3. Prise en charge des troubles sexuels

En fonction des troubles ressentis par le patient, des investigations doivent être entreprises afin de trouver l'origine de ces troubles. On peut rechercher des facteurs psychologiques ou environnementaux en cas de baisse de la libido, iatrogènes ou toxiques en cas de troubles de l'érection (MICHEL, 2008).

Il faut également éliminer les facteurs facilement identifiables et altérant la sexualité :

- la dépression ou les troubles anxieux doivent être pris en charge en évitant si possible les antidépresseurs ayant une action sur la recapture de sérotonine.
- les toxiques associés peuvent perturber la sexualité et doivent être arrêtés.

Une réduction de la posologie de la méthadone peut être envisagée si la stabilisation du patient le permet. Cependant, ces effets indésirables ne sont pas systématiquement liés à la dose, et d'importantes modifications de posologie semblent nécessaires pour atténuer ces troubles (MICHEL, 2008).

De plus, sachant que ces traitements peuvent entraîner une baisse des taux de testostérone, un bilan hormonal peut être proposé aux patients traités au long cours. Si un hypogonadisme avec un taux de testostérone inférieur à 12 nmol/l est retrouvé, un traitement substitutif transdermique peut être envisagé (MICHEL, 2008). Un changement de traitement pour **la buprénorphine** qui exerce une action d'agoniste partiel sur ses récepteurs peut également être envisagé avec le patient en cas d'échec des autres stratégies (HALLINAN et coll., 2008).

Les agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine donneraient également

des résultats positifs mais ne sont pas dénués d'effets indésirables. Dans une étude menée auprès de patients traités par méthadone et souffrant de troubles sexuels, 65% des hommes et 36% des femmes répondaient positivement au traitement par bromocriptine (MICHEL, 2008).

L'administration d'un **IPDE5** comme le sildénafil à la dose minimum de 25 mg/jour améliore la fonction érectile chez les patients. Alors qu'il exerce une action biologique favorisant les mécanismes de l'érection, mais n'a pas d'effet stimulant sur la libido, contrairement à la testostérone, les patients sous méthadone signalent une amélioration de leur excitabilité sexuelle. L'utilisation ponctuelle du sildénafil semble donc intéressante pour "relancer" la libido des patients (PAGIN, RESSUCHE, 2014).

Conclusion :

Les troubles de la sexualité ou de la libido sont relativement fréquents lors d'usage prolongé d'opioïdes et pourraient l'être encore plus au cours des traitements par méthadone. Leur dépistage est important car ils conditionnent la qualité de vie et l'observance du traitement par les patients. Une influence directe sur l'axe hormonal gonadotrope, se traduisant par une baisse des taux de testostérone est l'explication la plus communément admise. Cependant d'autres facteurs doivent être systématiquement recherchés et pris en charge comme les troubles psychiques, la prise persistante de toxiques ou de médicaments (psychotropes, antihypertenseurs notamment...), et/ou une affection somatique sous-jacente.

2.9. Les antirétroviraux

2.9.1. Mécanisme pharmacologique

Les inhibiteurs des protéases agissent sur les protéases, enzymes essentielles à la réplication du virus assurant le clivage protéolytique de différents précurseurs peptidiques. À la différence des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INRT), ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intra-cellulaire et sont donc

actifs dans les cellules au repos. Ils font partie intégrante des trithérapies (VIDAL, 2013).

2.9.2. Iatrogénie médicamenteuse

Les causes par lesquelles le VIH ou les trithérapies affectent la sexualité sont encore obscures. À ce jour, le déficit en androgène a été la cause la plus évoquée de dysfonctions sexuelles chez les hommes infectés par le VIH. Les premières études suggèrent que la prévalence de l'hypogonadisme augmentait avec la progression du VIH et affectait un homme sur deux. Des données récemment publiées suggèrent que l'hypogonadisme peut être fréquent chez les hommes âgés infectés par le VIH (GUARALDI et coll., 2007).

Tous les antirétroviraux peuvent diminuer la fonction sexuelle mais les études ont montré que les inhibiteurs des protéases étaient les plus incriminés dans la survenue de trouble de l'érection et de baisse de la libido. Parmi ces inhibiteurs des protéases, **le ritonavir semble être le plus néfaste sur la sexualité** (COLSON et coll., 2002).

Une des plus grandes études sur l'impact des antirétroviraux sur la sexualité montra que les patients traités par inhibiteurs des protéases se plaignaient plus fréquemment de dysfonction érection (34%) et de baisse de la libido (40%) que ceux n'en recevant pas (SCHROOTEN et coll., 2001). Chez les hommes, cette baisse de la libido peut-être associée à une augmentation des taux d'oestradiol (LAMBA et coll., 2004).

Une seconde étude composée de 156 hommes évalua les dysfonctions sexuelles induites par différentes combinaisons d'antirétroviraux - 111 (71%) patients ont rapporté des dysfonctions sexuelles depuis le début du traitement ; 89% rapportent une baisse ou absence de la libido, 68% se plaignent de troubles orgasmiques, 59% de troubles de l'éjaculation et 86% présentent une dysfonction érectile. Cette étude ne retrouva pas de différence significative entre le groupe traité par inhibiteur des protéases et celui traité par d'autres antirétroviraux mais elle mit en évidence que les patients ne recevant pas de traitement présentaient moins de troubles sexuels en

général. Les résultats montrent une absence de corrélation entre les troubles sexuels et un hypogonadisme associé (LALLEMAND et coll., 2002).

D'autres effets indésirables des trithérapies comme les lipodystrophies sont redoutés par les patients. Ils induisent une modification de la répartition des graisses au niveau du visage et du corps ce qui se traduit par des joues creusées et une prise de graisse au niveau du ventre et du coup. L'image de soi des patients en est profondément bouleversée conduisant à une baisse de la libido et un refus de montrer son corps (GUARALDI et coll., 2007).

2.9.3. Prise en charge des troubles sexuels

Les troubles de l'érection sont généralement pris en charge grâce aux IPDE5. Or, il est important de prendre en compte le fait que les IPDE5 sont des molécules largement métabolisées par le CYP3A4 impliquant donc **une interaction médicamenteuse** avec un certain nombre de traitements antirétroviraux et notamment les inhibiteurs des protéases. Une interaction a clairement pu être démontrée entre le sildénafil et l'indinavir (MERRY et coll., 1999). Le saquinavir et le ritonavir aboutissent également à une augmentation importante de la concentration plasmatique de sildénafil. Des précautions doivent être prises dans la posologie de ce type de traitement. De plus, les IPDE5 sont classiquement contre-indiqués avec le ritonavir (MUIRHEAD et coll., 2000).

Le risque généré par cette interaction doit être discuté avec le patient, en particulier chez ceux traité par un inhibiteur des protéases boosté. L'IPDE5 devrait être instauré à une dose faible, on recommande pour cela de pratiquer un mini test avec le quart d'un comprimé de sildénafil de 25 mg et d'augmenter progressivement les doses en fonction des résultats et de la tolérance. Cependant, l'utilisation de sildénafil chez les hommes séropositifs a engendré une augmentation des comportements à risque (PURCELL et coll., 2005).

Dans certains cas d'hypogonadisme, une hormonothérapie peut également être envisagée. L'injection de 250 mg de testostérone en intra-musculaire toutes les 2 à 3

semaines ou celle de 1000 mg d'undécanoate de testostérone toutes les 6 semaines ainsi que l'application quotidienne de gels ont prouvé leur efficacité mais dans des proportions inconstantes. De plus, une augmentation des cas de carcinome de la prostate a été mise en avant. Il convient donc de contrôler le taux de PSA une fois par an (GRINSPOON et coll., 1998).

La prise en charge des lipodystrophies doit se faire précocement. Il est préférable d'en prévenir l'apparition par le suivi des mesures hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique) car aucun traitement curatif ne permet actuellement de s'en débarrasser entièrement. Les patients souffrant de lipoatrophie peuvent également avoir recours à une chirurgie esthétique par l'injection intradermique de substances de remplissage comme l'acide-L-poly lactique (New Fill®) (ABBOTT, 2013).

Conclusion :

L'infection par le VIH ainsi que ses traitements peuvent entraîner des dysfonctions sexuelles en agissant sur les fonctions endocrines (hypogonadisme), immunologiques et neurologiques. Cette infection va avoir un profond impact psychologique sur la vie sociale et sexuelle du patient. De plus, les antirétroviraux sont connus pour entraîner de nombreux effets indésirables autres que sexuels. Notons que le fait d'être contaminant, de devoir systématiquement se protéger et d'avertir son ou sa partenaire de sa maladie peut aussi être mal vécu par le patient. La prise en charge des troubles de l'érection par les IPDE5 doit se faire avec discernement compte tenu du caractère inhibiteur enzymatique de certains antirétroviraux. Encore une fois, l'essentiel des données concerne les hommes et on ne peut que déplorer le manque de données disponibles sur la population féminine.

2.10. Autres médicaments

2.10.1. Les héparines

Ces anticoagulants peuvent entraîner un priapisme. Les cas rapportés concernent majoritairement les héparines non fractionnées mais un cas concerne une héparine

de bas poids moléculaire. Il n'est pas mentionné de thrombose caverneuse et le mécanisme serait lié à un effet proactif de l'héparine sur les plaquettes. Le risque d'impuissance secondaire est estimé à 40% (GIULIANO, DROUPY, 2013).

2.10.2. Les prostaglandines E1

Les prostaglandines permettent la relaxation des fibres musculaires lisses. Elles permettent donc une vasodilatation des vaisseaux au niveau des corps caverneux et provoquent une érection. Elles sont administrées par voie intracaverneuse et représentent un traitement de deuxième intention de la dysfonction érectile. Un surdosage expose à un priapisme (GIULIANO, DROUPY, 2013).

2.10.3. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5

Le sildénafil peut exceptionnellement entraîner un priapisme. Des cas de gangrène du pénis ont été sporadiquement répertoriés dans la littérature médicale conduisant à des amputations du pénis (GOUTHIERE, 2013).

2.10.4. Le naproxène

Il peut entraîner des troubles orgasmiques dans les deux sexes et une dysfonction érectile (CONAGLEN, CONAGLEN, 2013).

2.10.5. Le disulfiram

Le disulfiram est utilisé dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Chez la femme, il peut diminuer l'excitation (CONAGLEN, CONAGLEN, 2013).

2.10.6. Les imidazolées

Leur utilisation sur une durée de plus de deux semaines induit une inhibition de la synthèse de testostérone qui peut entraîner une gynécomastie (CONAGLEN, CONAGLEN, 2013).

2.10.7. Les antibiotiques

Les antibiotiques peuvent altérer la flore vaginale et conduire à des sécheresses vaginales responsables de dyspareunies (CONAGLEN, CONAGLEN, 2013).

2.10.8. La digoxine

La digoxine est un glycoside cardiotonique extrait de la feuille de digitale laineuse utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle est responsable de troubles de l'érection par de multiples mécanismes. Elle diminue les taux de testostérone libre et augmente les taux d'oestradiol (NERI et coll., 1987). Elle inhiberait la relaxation induite par l'acétylcholine et par le NO et augmenterait le tonus du muscle lisse caverneux (GUPTA et coll., 1998).

2.10.9. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases

Les données concernant la toxicité de ces nouvelles molécules sur la sexualité sont encore minces. Cependant à la lecture des résumés des caractéristiques du produit, on remarque que ces nouveaux traitements ne sont pas sans effet sur la sexualité.

L'imatinib, utilisé notamment dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et des tumeurs stromales gastro-intestinales est responsable de baisses de la libido, de troubles de l'érection et de l'éjaculation dont la fréquence d'apparition a été évaluée comme peu fréquente.

Le sorafénib, utilisé dans le traitement du carcinome rénal ou hépatocellulaire est responsable de troubles de l'érection dont l'apparition est fréquente selon la fiche de RCP.

Le nilotinib est utilisé dans la prise en charge de certaines leucémies. Il entraînerait des troubles de l'érection et des baisses de la libido, jugés peu fréquentes (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2014).

2.10.10. Le méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et contre certains cancers. Il peut entraîner à faible dose des troubles de l'érection, des gynécomasties et des baisses de libido (SCHMUTZ et coll., 2004).

Tableau IX : Synthèse des médicaments entraînant des troubles sexuels

MÉDICAMENTS	PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES INDUISANT LES DYSFONCTIONS SEXUELLES	DIMINUTION DU DÉSIR	TROUBLE DE L'EXCITATION	PRIAPSIMÉ	TROUBLES ORGASMIQUES ET ÉJACULATOIRES	GYNECOMASTIE	BOUFFÉES DE CHALEURS	SECHERESSE VAGINALE	PRISE EN CHARGE POSSIBLE
NEUROLEPTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> •Blocage des récepteurs dopaminergiques centraux. •Hyperprolactinémie. • Blocage des récepteurs adrénergiques. sérotoninergiques et cholinergiques. •Sédation due au blocage des récepteurs histaminergiques. •Prise de poids importante liée aux neuroleptiques atypiques. 	+++	+++	+	+++	+			<ul style="list-style-type: none"> •Diminution de la dose. •Attendre que les troubles disparaissent. •Envisager un neuroleptique de seconde génération. •Ajout d'un IPDE5 si pas de CI.
ANTIDEPRESSEURS	<ul style="list-style-type: none"> •Augmentation des concentrations en sérotonine et en noradrénaline. •Hyperprolactinémie. •Blocage des récepteurs adrénergiques. cholinergiques, ou histaminergiques. •Sédation due au blocage des récepteurs histaminergiques. 	+++	+++		+++				<ul style="list-style-type: none"> •Diminution de la dose. •Drug holiday (arrêt court du traitement) si ½ vie courte. • Prendre l'antidépresseur après le rapport sexuel si ½ vie courte. •Ajout d'un IPDE5 si pas de CI. •Alternative : Athymil, Norset, Stablon.
ANTIÉPILEPTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> •Diminution du taux des hormones hypophysaires et gonadiques. •Action sur le métabolisme des hormones sexuelles par induction du CYP 450. •Augmentation de la synthèse de la SHBG (diminution de la fraction libre). 	+	+	+					<ul style="list-style-type: none"> •Envisager la lamotrigine. •IPDE5 si pas de CI mais attention à l'induction enzymatique des AE.
BENZODIAZÉPINES	<ul style="list-style-type: none"> •Inhibition système limbique. •Sédation. •Inhibition système alpha-adrénergique. •Diminution taux de testostérone. 	+	+						<ul style="list-style-type: none"> •Diminution des doses. •Alternatives : Atarax, phytothérapie, homéopathie.
LITHIUM	<ul style="list-style-type: none"> •Action sur l'activité sérotoninergiques. 	+	+		+				<ul style="list-style-type: none"> •Fenêtre thérapeutique, •Administration de 240 mg/j d'aspirine.
OESTRO-PROGESTATIFS	<ul style="list-style-type: none"> •Hypoandrogénie. 	+	+						<ul style="list-style-type: none"> •Changement de pilule, ou de contraceptif.
INHIBITEURS D'AROMATASE	<ul style="list-style-type: none"> •Diminution de la production d'oestrogènes. 	+++	+++				+	+	<ul style="list-style-type: none"> •Lubrifiants vaginaux contre la sécheresse. •Traitements des bouffées de chaleur : homéopathie,

ANTIANDROGÈNES	•Blocage des récepteurs périphériques aux androgènes.	+++	+++		+++	++	+		•Traitement des DE : IPDE5, injections intracaveuses, vaccum. •Chirurgie associée ou non à une radiothérapie contre la gynecomastie. •Traitement des bouffées de chaleur : clonidine, venlafaxine, paroxétine.
AGONISTES LH-RH	•Diminution de la synthèse d'androgènes par inhibition de la synthèse de LH et FSH.	+++	+++		+++	+	+	+	•Idem que pour antiandrogènes.
BÊTA-BLOQUANTS	•Action sur récepteurs bêta-2-adrénergiques. •Augmentation du temps de latence pour obtenir une érection, inhibition des reflexes érectiles.	+	+++		+				•Choisir un autre bêta-bloquant: aténolol, nébivolol. •ARA II, IEC, inhibiteur calcique.
DIURÉTIQUES	•Augmentation centrale de l'activité alpha-2-adrénergique. •Augmentation des taux de prolactine et d'oestrogènes.	+	+						•Diurétique de l'anse •Autre antihypertenseur.
ALPHA-BLOQUANTS	•Relâchement du sphincter urétral	+		+					•Autre antihypertenseur.
ANTI HYPERTENSEURS CENTRAUX	•Action centrale (sédation, hyperprolactinémie, dépression). •Action périphérique (antagoniste alpha-2-adrénergique).	+	+						•Autre antihypertenseur.
INHIBITEURS 5-alpha-RÉDUCTASE	•Inhibition de la conversion de testostérone en dihydrotestostérone.	+++	+++		+++				•Phytothérapie (pygeanum africanum ou serenoa repens) contre l'hypertrophie bénigne prostate. •Traitement antichute par Minoxidine, compléments antichute.
ANTIULCÉREUX	•Effet antiandrogénique. •Hyperprolactinémie. •Diminution de la concentration plasmatique de testostérone.	+	+						•Choisir un IPP plutôt que la cimétidine.
STATINES	•Inhibition de la synthèse de novo du cholestérol. •inhibition de la synthèse de l'enzyme de conversion du déhydroépiandrosterone.		+						•Remplacement par cholestyramine, voir une autre statine.
OPIOÏDES	•Hyperprolactinémie. •Diminution de la production de testostérone.	+	+		+				•Réduction de la posologie. •Traitement hormonal si hypogonadisme avéré. •Ajout d'un IPDE5 si pas de CI.
ANTIPROTÉASES	•Hypogonadisme •Modification de l'apparence.	+	+		+				•Traitement hormonal par undécanoate de testostérone si hypogonadisme avéré. •IPDE5 à très faible dose et sous surveillance car inhibiteur enzymatique.

PARTIE 3 : ENQUETE DANS LES OFFICINES

3.1. Le questionnaire

Ce questionnaire destiné aux pharmaciens a pour but :

- d'évaluer leurs connaissances sur les troubles sexuels induits par les médicaments,
- de déterminer si les pharmaciens sont sollicités par leurs patients pour ce type d'effets indésirables,
- de savoir s'ils mettent en avant certains de ces troubles lors de leur dispensation.

3.2. Modalité de réalisation du questionnaire

Le questionnaire a été adressé par mail aux 742 pharmacies de Lorraine grâce à l'aide du Conseil régional de l'ordre des pharmaciens. Il a également été diffusé sur la page Facebook du Moniteurs des pharmacies comptant 6702 abonnés à cette période.

156 réponses ont été obtenues du 5 au 30 juin 2014. Elles sont de type fermé (oui ou non) ou à choix multiples.

3.3. Présentation du questionnaire

1) Avez-vous déjà reçu une formation sur les dysfonctions sexuelles induites par les médicaments au cours de vos études ou durant votre exercice ? Si oui, à combien d'heures pouvez-vous l'estimer ?

- oui
- non

Nombre d'heures de formation

2) Quelles grandes classes de médicaments sont susceptibles d'impacter négativement la fonction sexuelle ?

- Antidépresseurs
- Antipsychotiques
- Antihypertenseurs
- Antidiabétiques
- Anticancéreux
- Antiépileptiques
- Antiulcéreux

3) Avez-vous déjà alerté un de vos patients sur un risque d'apparition d'un trouble sexuel qui pourrait survenir secondairement à la prise d'un médicament ?

- oui
- non

4) Si oui, ont-ils été gênés ou surpris ?

- oui
- non

5) Vos patients vous ont-ils spontanément interrogés sur une dysfonction sexuelle iatrogène ?

- oui
- non

6) Pensez-vous qu'il est aussi important de mettre en avant ce type d'effet indésirable qu'un autre (constipation, somnolence) ?

- oui
- non

7) Selon vous, l'observance du traitement peut-elle en être impactée si le patient voit apparaître un tel effet indésirable ?

- oui
- non

8) Estimez-vous indispensable d'aborder ce thème à la pharmacie lorsque cela vous semble nécessaire, la sexualité étant un facteur de qualité de vie ?

- oui
- non

9) Pensez-vous que vos patients sont prêts à parler de sexualité à la pharmacie ?

- oui
- non

10) Si non, pourquoi ?

11) Quels sont les besoins selon vous, qui amélioreraient vos connaissances sur les dysfonctions sexuelles induites par les médicaments ?

- Formations durant les études
- Formations complémentaires (DU, soirées de formation, congrès)
- Visites par un laboratoire
- Brochures à délivrer au patient
- Brochures destinées au pharmacien

Commentaires

3.4. Réponses obtenues et discussion

1) Avez-vous déjà reçu une formation sur les dysfonctions sexuelles induites par les médicaments au cours de vos études, ou durant votre exercice ? Si oui, à combien d'heures pouvez-vous l'estimer ?

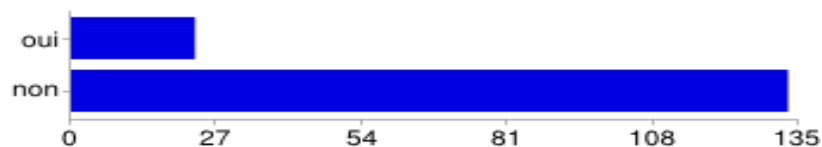


Figure 1 : Résultats obtenus pour la question 1

- o OUI 23 15%
- o NON 133 85%

Aux vues de ces résultats, nous pouvons noter que **la formation initiale** ou continue reçue par les pharmaciens **est relativement mince** et ne leur permet pas de prendre conscience de la fréquence de survenue de ces effets indésirables. Par manque de connaissances, les pharmaciens peuvent également se sentir réticents à intervenir dans ce domaine. On comprend pourquoi il est difficile d'alerter un patient ou de prendre contact avec le prescripteur pour une intervention pharmaceutique.

Nombre d'heures de formation : 2,8 heures en moyenne

2) Quelles grandes classes de médicaments sont susceptibles d'impacter négativement la fonction sexuelle ?

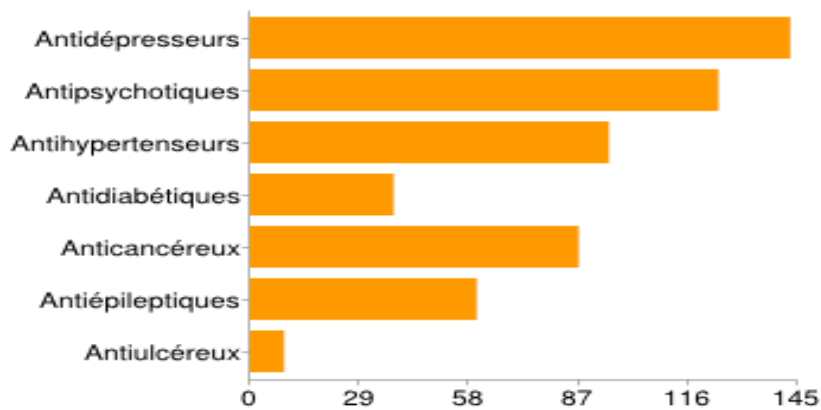


Figure 2 : Résultats obtenus à la question 2

- ANTIDEPRESSEURS 143
- ANTIPSYCHOTIQUES 124
- ANTIHYPERTENSEURS 95
- ANTIDIABÉTIQUES 38
- ANTICANCÉREUX 87
- ANTIÉPILEPTIQUES 58
- ANTIULCÉREUX 6

La plupart des pharmaciens connaissent les grandes classes pharmacologiques impactant négativement la fonction sexuelle. Rappelons que ces médicaments sont des traitements chroniques qui seront prescrits aux patients sur de nombreux mois, voire de nombreuses années. De plus, **ces médicaments présentent un volume de prescription élevé** - c'est le cas notamment des antidépresseurs en France, où leur consommation est plus élevée que dans les pays comparables. Il ne se passe pas une journée sans que le pharmacien ne soit amené à délivrer ce type de médicaments. Il est par conséquent du devoir du pharmacien de les connaître.

3) Avez-vous déjà alerté un de vos patients sur un risque d'apparition d'un trouble sexuel qui pourrait survenir secondairement à la prise d'un médicament ?

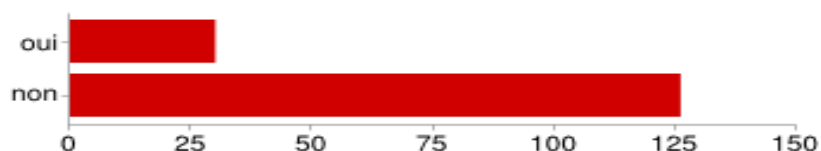


Figure 3 : Résultats obtenus à la question 3

- o OUI 28 18%
- o NON 128 82%

Rares sont les pharmaciens qui alertent leurs patients sur le risque d'apparition d'un effet indésirable sexuel. Cela étant, les pharmaciens alertent leur patient sur d'autres types d'effets indésirables comme une somnolence, un risque de photosensibilisation, une constipation etc... **On peut se demander pourquoi les pharmaciens ne mettent pas en avant ces effets indésirables compte tenu de leur impact sur le patient et son couple et leur fréquence d'apparition.**

4) Si oui, ont-ils été gênés ou surpris?

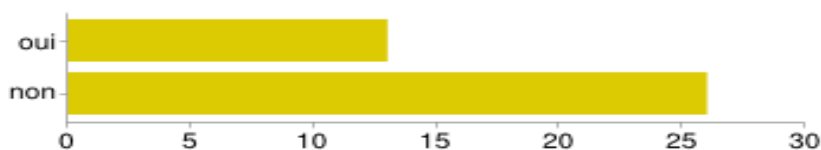


Figure 4 : Résultats obtenus à la question 4

- o OUI 14 35%
- o NON 26 65%

Contrairement à la crainte que peut avoir le pharmacien sur la réaction de son **patient**, ce dernier **semble réagir positivement à l'annonce d'un risque de perturbation de sa sexualité**. Les patients sont souvent reconnaissants que le pharmacien les mette en garde et ils n'hésiteront pas à lui en parler si une dysfonction sexuelle survient lors du traitement.

5) Vos patients vous ont-ils spontanément interrogés sur une dysfonction sexuelle iatrogène ?

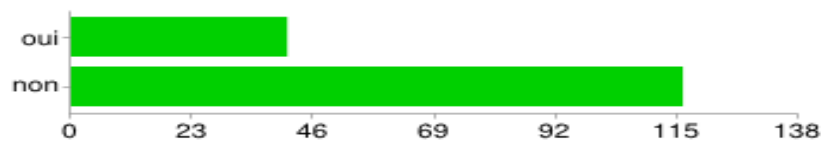


Figure 5 : Résultats obtenus à la question 5

- OUI 40 26%
- NON 116 74%

D'après les résultats observés, seule une minorité questionne spontanément le pharmacien. On constate de plus en plus, une méfiance des patients vis à vis des médicaments suite aux différents scandales sanitaires de ces dernières années. **Les patients sont donc alertés quand aux effets indésirables** que peuvent entraîner leurs traitements. L'apparition d'un effet indésirable qui altère sa virilité (troubles de l'érection) ou sa féminité (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale) peut induire chez le patient une situation de mal-être ou de gêne qui ne l'inciterait pas à en parler.

6) Pensez vous qu'il est aussi important de mettre en avant cet effet indésirable qu'un autre (hypotension, constipation ...) ?

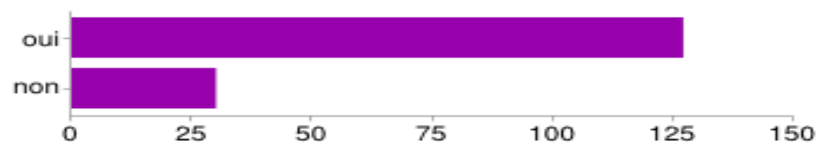


Figure 6 : Résultats obtenus à la question 6

- OUI 127 81%
- NON 30 19%

Lorsqu'il le juge nécessaire, le pharmacien alerte son patient sur le risque potentiel de survenue d'un effet indésirable (hypotension, somnolence). Dans cette logique, il semble judicieux de prévenir son patient pour un effet indésirable sexuel.

Cependant parler de iatrogénie au patient peut parfois s'avérer difficile car le patient de peur de voir apparaître un effet indésirable, plus ou moins grave, risque de ne pas suivre son traitement correctement. **L'observance risque d'être compromise, il convient donc d'insister sur l'importance du traitement mis en place.**

7) Selon vous, l'observance du traitement peut-elle en être impactée si le patient voit apparaître un tel effet indésirable?

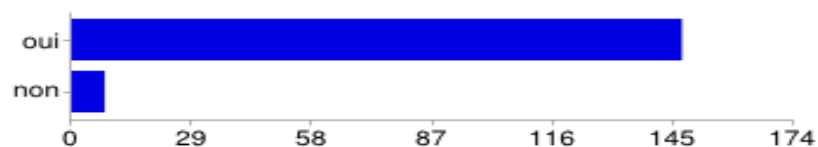


Figure 7 : Résultats obtenus à la question 7

- OUI 147 **95%**
- NON 8 **5%**

Les pharmaciens sont presque unanimes. La survenue d'un tel effet indésirable peut fortement compromettre l'observance.

8) Estimez-vous indispensable d'aborder ce thème à la pharmacie lorsque cela vous semble nécessaire, la sexualité était un facteur de qualité de vie ?

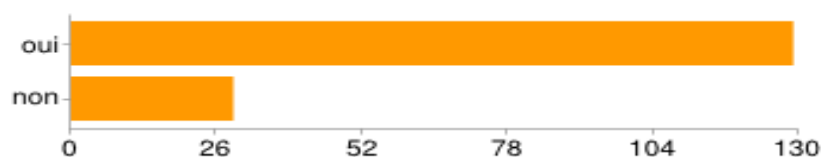


Figure 8 : Résultats obtenus à la question 8

- OUI 129 **83%**
- NON 27 **17%**

La majorité des pharmaciens s'accordent sur ce point. Il est légitime d'aborder ce thème lorsque cela s'avère nécessaire. Le fait de crever l'abcès permet d'éviter au patient de se renfermer sur lui-même et de réagir rapidement en l'orientant vers un spécialiste s'il en exprime le besoin.

9) Pensez-vous que vos patients sont prêts à parler de sexualité à la pharmacie ?

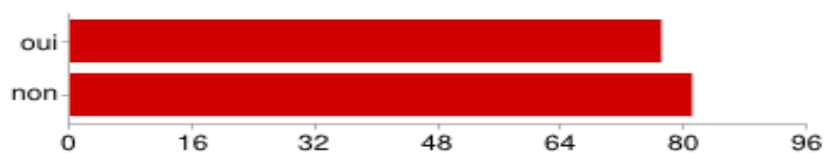


Figure 9 : Résultats obtenus à la question 9

- OUI 75 **48%**
- NON 81 **52%**

Malgré le nombre important de réponses obtenues à ce questionnaire, nous voyons bien que **les pharmaciens sont partagés**. Avec une légère tendance pour le non, on peut penser que les patients ne seraient pas prêts à aborder le thème de la sexualité au comptoir. Les raisons en sont multiples.

10) Si non, pourquoi ?

Les raisons pour lesquelles les patients refuseraient d'en parler sont variées. Parmi les réponses proposées par les pharmaciens, on peut lister par ordre de fréquence de la plus citée à la moins citée :

- La confidentialité :

Le comptoir n'est pas toujours le lieu le plus adapté pour en parler du fait de la proximité avec d'autres patients. Le fait d'être debout et non assis comme lors d'une consultation médicale peut aussi s'avérer gênant pour le patient.

Pour contourner ce manque de confidentialité, le pharmacien peut, si le patient le désire, s'entretenir avec lui dans un lieu plus confidentiel comme lors d'entretiens pharmaceutiques.

- La gêne :

Les patients peuvent se sentir gênés à l'idée de parler de sexualité. La peur d'être jugé par son interlocuteur peut être mal vécue. L'apparition de troubles sexuels impactent la féminité ou la virilité et parfois les patients préfèrent cacher leurs troubles et les garder pour eux.

Pour pallier ce problème, le pharmacien pourrait mettre à disposition des patients, des fiches sur le comptoir abordant ce risque d'apparition d'une dysfonction sexuelle induit par un médicament. Le patient pourrait donc être amené à questionner son pharmacien et à parler de sa sexualité s'il en souffre.

- Un sujet tabou :

La sexualité demeure encore un sujet tabou. Il n'est pas simple d'en parler, particulièrement chez le sujet âgé avec lesquels cela peut être perçu comme déplacé.

- Le patient lui-même :

Différents facteurs personnels peuvent empêcher un patient d'ouvrir spontanément le dialogue. La religion, le sexe, l'âge, son rapport à la sexualité, sont à prendre en compte.

- Le pharmacien ou l'équipe officinale :

Un réel climat de confiance doit s'instaurer entre le patient et l'équipe officinale pour arriver à dialoguer. Le sexe de la personne s'occupant du patient peut aussi favoriser ou non le dialogue. Certains patients refuseront de parler de leur problème à une femme, alors que d'autres préféreront en discuter avec une femme. Il en est de même pour les patientes. Le jeune âge du pharmacien peut aussi être un frein au dialogue.

- Ce n'est pas le bon moment :

Il faut parfois faire preuve d'empathie envers ses patients - certains se trouvant dans un état de grande souffrance suite à l'annonce d'un cancer ou encore dans le cadre d'une dépression. Il n'est donc pas toujours judicieux de mettre systématiquement en avant ces effets indésirables pour éviter de rajouter de la peur à une situation déjà compliquée. On peut pour cela attendre que la situation du patient s'améliore pour l'alerter sur ce type d'effet indésirable.

11) Quels sont les besoins selon vous, qui amélioreraient vos connaissances sur les dysfonctions sexuelles induites par les médicaments ?

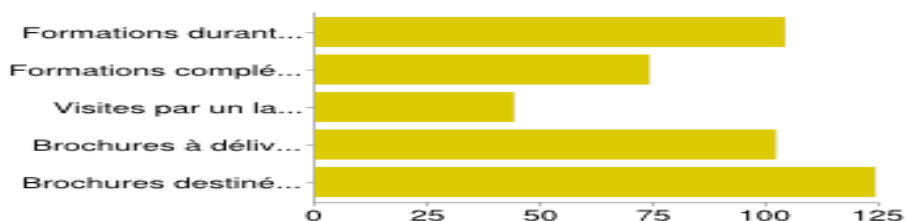


Figure 10 : Résultats obtenus à la questions 11

- Formations durant les études 104
- Formations complémentaires (DU, soirées de formation, congrès) 74
- Visites par un laboratoire 44
- Brochures à délivrer au patient 102 (**Annexe 1**)
- Brochures destinées au pharmacien 124 (**Annexe 2**)

On constate que **les pharmaciens cherchent à se former d'avantage pour assurer une meilleure prise en charge du patient**. Une fiche récapitulative leur a été envoyée pour les remercier d'avoir répondu au questionnaire. Elle sera pour eux une aide afin de comprendre les mécanismes à l'origine de ces troubles sexuels.

Conclusion du questionnaire:

Nous pouvons en conclure que **la formation dispensée aux pharmaciens est mince** et que **les mécanismes responsables de cette iatrogénie sont méconnus**. Par ailleurs, on constate que les grandes classes médicamenteuses sont bien identifiées par le pharmacien. Cependant, la mise à disposition de fiches à l'attention du pharmacien ou l'organisation de soirées de formation les aiderait à parfaire leurs connaissances et à mieux prendre en charge leurs patients.

Il est rare que le pharmacien mette spontanément en avant ce type d'effet indésirable et encore plus rare que le patient le questionne. Ce dernier préférera ne pas en parler. Il n'est bien évidemment pas question de mettre en avant ces effets indésirables à chaque délivrance et pour chaque patient. **Le pharmacien devra détecter les cas où la discussion est ou n'est pas possible.**

La sexualité est reconnue comme facteur de qualité de vie - **l'apparition d'une dysfonction sexuelle causée par un médicament peut remettre en cause l'observance du traitement et conduire à des complications.**

Les raisons qui freinent le pharmacien ou le patient sont nombreuses **mais des solutions peuvent être proposées** comme la mise à disposition sur les comptoirs de fiches informatives sur les médicaments et la sexualité (**voir annexe**) ou la mise en place **d'entretiens pharmaceutiques** pour permettre une confidentialité plus grande qu'au comptoir.

Il est surtout important de ne pas laisser le patient seul face à sa dysfonction sexuelle.

3.5. Le rôle du pharmacien d'officine

La sexualité est encore aujourd'hui un sujet tabou, difficile à aborder même avec un professionnel de santé. La pharmacie et surtout le comptoir peuvent constituer un **obstacle au dialogue** compte tenu du **manque d'intimité** et la proximité entre les différents patients. Pour répondre aux besoins des patients souffrant de troubles sexuels, la pharmacie doit permettre un dialogue confidentiel et discret.

3.5.1. Oser en parler et rassurer

Pour certains patients, la difficulté première dans la prise en charge d'un problème sexuel est de **réussir à aborder le sujet**. Les raisons pour cela sont diverses comme les tabous sociaux, l'éducation, les croyances et religions. De plus, la sexualité a une représentation sociale forte car elle se réfère à la masculinité ou à la féminité et donc à une partie de l'identité de chacun.

Il faut comprendre que la sexualité et la **santé sexuelle** font partie intégrante de la santé, ceci étant déjà confirmé par l'organisation mondiale de la santé lors d'une déclaration il y a plus de 30 ans. D'autre part, les professionnels de santé gèrent depuis toujours des problèmes liés aux organes génitaux et à la reproduction et ils sont de plus sensibilisés aux problèmes liés à la santé sexuelle. Il est donc tout à fait habituel aujourd'hui d'exposer un problème sexuel à un professionnel de santé.

Il conviendra donc au pharmacien de mettre en avant la survenue possible d'une dysfonction sexuelle suite à la prise d'un nouveau médicament. Mais aussi de s'inquiéter de la bonne tolérance du patient lors d'un renouvellement de ses traitements habituels.

3.5.2. Mettre en avant l'importance de l'observance

Le problème de l'observance se pose si le patient décide d'interrompre son traitement suite à l'apparition d'une dysfonction sexuelle. Comme nous venons de le

voir, les médicaments impactant la santé sexuelle ont une action sur la fonction cardiaque, neurologique ou encore hormonale et sont prescrits sur de longues périodes. **L'arrêt d'un tel traitement peut avoir des conséquences graves** comme le non contrôle une tension artérielle pouvant conduire à des accidents vasculaires cérébraux, des insuffisances rénales ou une propagation d'un cancer.

Le pharmacien doit donc faire comprendre l'importance de l'observance même quand le bénéfice du traitement n'est pas ressenti par le patient. Si le patient n'accepte pas ces dysfonctions, il conviendra de l'inciter à consulter rapidement son médecin pour réévaluer le traitement et le modifier le cas échéant. Rappelons également que la survenue d'un effet iatrogène sur la fonction sexuelle n'est pas la seule cause d'apparition d'un trouble sexuel.

3.5.3. Contacter le prescripteur si besoin

Le pharmacien reste un interlocuteur privilégié en matière de santé. En fonction des symptômes décrits par les patients, il devra inciter les patients à consulter un spécialiste ou leur médecin traitant.

Le pharmacien ne peut modifier un traitement sans l'accord préalable du médecin. Il peut en revanche le contacter pour l'alerter sur l'apparition de ces effets indésirables si le patient n'a pas réussi à lui en parler et éventuellement pour lui suggérer une modification de traitement avec l'utilisation de **l'opinion pharmaceutique**.

3.5.4. Déclarer un effet indésirable

Le pharmacien a pour devoir de déclarer au centre régional de pharmacovigilance, tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être induit par un ou plusieurs médicaments y compris lorsqu'il est induit par un mésusage ou un abus. C'est une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients.

La fiche de déclaration d'un effet indésirable peut être téléchargée sur le site de l'ANSM et devra être transmise par courrier postal ou électronique au centre

régional de pharmacovigilance dont le pharmacien dépend. Il est également possible de faire une déclaration sur papier libre. Le pharmacien peut également prendre contact avec le responsable de pharmacovigilance du laboratoire dont le médicament provient (**annexe 3**).

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- le notificateur,
- un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et le numéro de lot,
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier devra comprendre :

- des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession),
- les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication),
- l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution)

CONCLUSION

Nous venons de voir que les médicaments responsables de troubles de la sexualité sont légions et que les mécanismes impliqués dans la survenue de ces troubles sont complexes. Les études sur le sujet sont nombreuses et les médicaments incriminés sont bien identifiés. Cependant, on peut regretter la disparité entre le nombre d'études concernant les hommes et les femmes.

De plus, la majorité des traitements disponibles contre les troubles de la sexualité, concerne les hommes : avec les IPDE5 dans le traitement des dysfonctions érectiles, et plus récemment l'arrivée de la dapoxétine dans le traitement de l'éjaculation précoce.

La sexualité reste un sujet tabou dans notre société et il est souvent difficile de faire le premier pas et d'en parler. C'est la raison pour laquelle les troubles de la sexualité sont sous-diagnostiqués. De plus, l'âge du patient peut décourager le pharmacien à l'avertir sur l'apparition d'une dysfonction sexuelle.

Le pharmacien, professionnel du médicament, doit être à même de connaître cette iatrogénie afin d'aider un patient se plaignant de ce genre d'effet indésirable. À l'heure où le pharmacien se voit octroyer de nouvelles missions grâce à la loi HPST, notamment l'accompagnement des patients avec des entretiens pharmaceutiques et où la profession se trouve confrontée à l'évolution des pratiques et des décisions ministérielles, il convient de se poser les bonnes questions. Le pharmacien est-il limité à la dispensation pharmaceutique ou bien peut-il prendre une place plus importante dans le cercle des professionnels de santé et cela au service du patient ?

Chaque pharmacien trouvera en lui la réponse ...

BIBLIOGRAPHIE

1. ABS R, VERHELST J, MAEYAERT J, VAN BUYTEN JP, OPSOMER F, ADRIAENSEN H, VERLOOY J, VAN HAVENBERGH T, SMET M, VAN ACKER K. ENDOCRINE CONSEQUENCES OF LONG-TERM INTRATHECAL ADMINISTRATION OF OPIOIDS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2000 ; 85, PP. 2215-22.
2. AIZENBERG D, SIGLER M, ZEMISHLANY Z, WEIZMAN A. LITHIUM AND MALE SEXUAL FUNCTION IN AFFECTIVE PATIENTS. *CLIN NEUROPHARMACOL* 1996 ; 19, PP. 515-9.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. 5TH EDITION. TEXT REVISION WASHINGTON, DC: AMERICAN PSYCHIATRIC PRESS; 2013.
4. ANDERSON J. THE ROLE OF ANTIANDROGEN MONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER. *BJU INT* 2003 ; 91, PP. 455-61.
5. ANDERSON-HUNT M, DENNERSTEIN L. OXYTOCIN AND FEMALE SEXUALITY. *GYNECOL OBSTET INVEST* 1995; 40, PP. 217-21.
6. ARLT W, HAMMER F, ET COLL. DISSOCIATION OF SERUM DEHYDROEPIANDROSTERONE AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE IN SEPTIC SHOCK. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2006 ; 91, PP. 2548-54.
7. AZIZI F, VAGENAKIS AG, LONGCOPE C, INGBAR SH, BRAVERMAN LE. DECREASED SERUM TESTOSTERONE CONCENTRATION IN MALE HEROIN AND METHADONE ADDICTS. *STEROIDS*. 1973 OCT ; 22, PP. 467-72.
8. BALON R, RAMESH C, POHL R. SEXUAL DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH DIAZEPAM BUT NOT WITH CLONAZEPAM. *CAN J PSYCHIATRY* 1989 ; 34, PP. 947-8.
9. BARBIN A. LA DYSFONCTION ERECTILE. THESE DE DOCTORAT EN PHARMACIE. NANTES : UNIVERSITE DE NANTES, 2011, 249 P.
10. BARNARD-JONES K. A STUDY OF TWO FORMS OF CONTRACEPTION IN GENERAL PRACTICE. *J R COLL GEN PRACT* 1973 ; 23, P. 658.
11. BANCROFT J. THE ENDOCRINOLOGY OF SEXUAL AROUSAL. *J ENDOCRINOL* 2005 ; 186, PP. 411-727.
12. BAUMHÄKEL M, SCHLIMMER N, ET COLL. CARDIOVASCULAR RISK, DRUGS AND ERECTILE FUNCTION A SYSTEMATIC ANALYSIS. *INT J CLIN PRACT* 2011 ; 65, PP. 289-98.
13. BAULIEU EE, ROBEL P. DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE (DHEAS) AS NEUROACTIVE NEUROSTEROIDS. *PROC NATL ACAD SCI U S A*. 1998 ; 14,95(8), PP. 4089-91.

14. BELAISCH J. DHEA: DESIRE AND RESISTANCE. GYNECOL OBSTET FERTIL 2002 ; 30, PP. 961-9.
15. BHASIN S, WOODHOUSE L, CASABURI R, SINGH AB, BHASIN D, BERMAN N, ET AL. TESTOSTERONE DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS IN HEALTHY YOUNG MEN. AM J PHYSIOL ENDOCRINOL METAB 2001 ; 281, PP. 1172-81.
16. BLAY SL, FERRAZ MP, CALIL HM. LITHIUM-INDUCED MALE SEXUAL IMPAIRMENT: TWO CASE REPORTS. J CLIN PSYCHIATRY 1982 ; 43, PP. 497-8.
17. BLÉTRY O. DU SYMPTOME A LA PRESCRIPTION EN MEDECINE GENERALE, MASSON, FRANCE, 2009, 924 P.
18. BONDIL P. LA DYSFONCTION ERECTILE, JOHN LIBBEY EUROTTEXT ED, FRANCE, 2004, 220 P.
19. BONIERBALE M. LANCON C, TIGNOL J, ET AL. THE ELIXIR STUDY : EVALUATION OF SEXUAL DYSFUNCTION IN 4557 DEPRESSED PATIENTS IN FRANCE. CURR MED RES OPIN 2003 ; 19, PP. 114-24.
20. BONNOT O, WAROT D, COHEN D. PRIAPISM ASSOCIATED WITH SERTRALINE. J AM ACAD CHILD ADOLESC PSYCHIATRY. 2007 ; 46, PP. 790-1.
21. BOURRÉ G. TROUBLES SEXUELS IATROGENES. THESE DE DOCTORAT EN PHARMACIE. LILLE : UNIVERSITE DE LILLE 2, 2007, 138 P.
22. BOYARSKY BK., HAQUE W, ET AL. SEXUAL FUNCTIONING IN DEPRESSED OUTPATIENTS TAKING MIRTAZAPINE. DEPRESS ANXIETY 1999 ; 9, PP. 175-9.
23. BOYDAK B, NALBANTGIL S, FICI F. A RANDOMISED COMPARISON OF THE EFFECTS OF NEBIVOLOL AND ATENOLOL WITH AND WITHOUT CHLORTHALIDONE ON THE SEXUAL FUNCTION OF HYPERTENSIVE MEN. CLIN DRUG INVESTIG 2005 ; 25, PP. 409-16.
24. BRODY S, KRÜGER TH. THE POST-ORGASMIC PROLACTIN INCREASE FOLLOWING INTERCOURSE IS GREATER THAN FOLLOWING MASTURBATION AND SUGGESTS GREATER SATIETY. BIOL PSYCHOL. 2006 ; 71, PP. 312-5.
25. BROGLIN D. TROUBLES SEXUELS CHEZ LES PATIENTS EPILEPTIQUES. EPILEPSIES 2009; 21, PP. 380-91.
26. BRUCKERT E, GIRAL P, HESHMATI HM. MEN TREATED WITH HYPOLIPIDAEMIC DRUGS COMPLAIN MORE FREQUENTLY OF ERECTILE DYSFUNCTION.] PHARMA AND THEPAP 1996 ; 21, PP. 89-94.
27. CALABRO RS, DE LUCA R, POLLICINO P, BRAMANTI P. ANORGASMIA DURING PREGABALIN ADD-ON THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES. EPILEPTIC DISORD 2013 ; 15, PP. 358-61.

28. CALABRO RS, ITALIANO D, MILITI D, BRAMANTI P. LEVETIRACETAM-ASSOCIATED LOSS OF AND ANHEDONIA. *EPILEPSY BEHAV* 2012 ; 24, PP. 283-4.
29. CARON MG, BEAULIEU M, RAYMOND V, GAGNE B, DROUIN J, LEFKOWITZ RJ, ET AL. DOPAMINERGIC RECEPTORS IN THE ANTERIOR PITUITARY GLAND. *J BIOL CHEM* 1978 ; 253, PP. 2244-53.
30. CARUSO S, AGNELLO C, ET COLL. PROSPECTIVE STUDY ON SEXUAL BEHAVIOR OF WOMEN USING 30 MICROG ETHINYLESTRADIOL AND 3 MG DROSPIRENONE ORAL CONTRACEPTIVE. *CONTRACEPTION* 2005 ; 72, PP. 19-23.
31. CARUSO S, AGNELLO C, INTELISANO G, FARINA M, DI MARI L, CIANCI A. SEXUAL BEHAVIOR OF WOMEN TAKING LOW-DOSE ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING 15 MICROG ETHINYLESTRADIOL/60 MICROG GESTODENE. *CONTRACEPTION* 2004 ; 69, PP. 237-40.
32. CASPER RC, REDMOND E, KATZ MM, SCHAFFER CB. SOMATIC SYMPTOMS IN PRIMARY AFFECTIVE DISORDERS: PRESENCE AND RELATIONSHIP TO THE CLASSIFICATION OF DEPRESSION. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 1985 ; 42, PP. 1098-1104.
33. CELLA D, FALLOWFIELD L, BARKER P, CUZICK J, LOCKER G, HOWELL A. QUALITY OF LIFE OF POSTMENOPAUSAL WOMEN IN THE ATAC ("ARIMIDEX", TAMOXIFEN, ALONE OR IN COMBINATION) TRIAL AFTER COMPLETION OF 5 YEARS. *BREAST CANCER RES TREAT*. 2006 ; 100, PP. 273-84.
34. CHEKURI V, GERBER D, BRODIE A, KRISHNADAS R. PREMATURE EJACULATION AND OTHER SEXUAL DYSFUNCTIONS IN OPIATE DEPENDENT MEN RECEIVING METHADONE SUBSTITUTION TREATMENT. *ADDICT BEHAV*. 2012 ; 37, PP. 124-6.
35. CHEVALLIER D, AMIEL J. RETENTISSEMENT SUR LA SEXUALITE DES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE. *ANNALES D'UROLOGIE* 2006 ; 40, PP. 53-56.
36. CIVARDI C, COLLINI A, GONTERO P, MONACO F. VASOGENIC ERECTILE DYSFUNCTION TOPIRAMATE-INDUCED. *CLIN NEUROL NEUROSURG* 2012 ; 114, PP. 70-1.
37. COEBERG JA, WALDINGER MD. REVERSIBLE ANORGASMIA WITH TOPIRAMATE FOR MIGRAINE PROPHYLAXIS. *JOUR OF NEUROPSY AND CLINICAL NEUROSCIENCES* 2012 ; 24: 30-31.
38. COLSON AE, KELLER MJ, SAX PE, PETTUS PT, PLATT R, CHOO PW. MALE SEXUAL DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY. *J ACQUIR IMMUNE DEFIC SYNDR*. 2002 ; 30, PP. 27-32.
39. COLSON MH, ET COLL. SEXUALITE ET CANCER DE LA PROSTATE. *PROGRES EN UROLOGIE* 2012 ; 22, PP. 72-92.

40. COMAS A, SALGUEIRO E, HIDALGO A. GINECOMASTIA INDUCIDA POR LANSOPRAZOL. MED CLINICA 2000 ; 114, P. 397.
41. CONAGLEN HM, CONAGLEN JV. DRUG-INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION IN MEN AND WOMEN. AUST PRESCR 2013 ; 36, PP. 42-45.
42. CORONA G, RAZZOLI E, FORTI G, ET COLL. THE USE OF PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITORS WITH CONCOMITANT MEDICATIONS. J ENDOCRINOL INVEST 2008 ; 31, PP. 799-808.
43. COULSON M, GIBSON GG, PLANT N, HAMMOND T, GRAHAM M. LANSOPRAZOLE INCREASES TESTOSTERONE METABOLISM AND CLEARANCE IN MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS: IMPLICATIONS FOR LEYDIG CELL CARCINOGENESIS. TOXICOL.APPL.PHARMACOL 2003 ; 192(2), PP. 154-63.
44. COUR F, BONIERBALE M. TROUBLES DU DESIR SEXUEL FEMININ. PROGRES EN UROLOGIE 2013 ; 23, PP. 562-574.
45. COUR F, METHORS C. TROUBLES DE L'EXCITATION CHEZ LA FEMME. PROGRES EN UROLOGIE 2013 ; 23, PP. 575-585.
46. CRAGNOLINI A, SCIMONELLI T, ET COLL. THE ROLE OF MELANOCORTIN RECEPTORS IN SEXUAL BEHAVIOR IN FEMALE RATS. NEUROPEPTIDES 2000 ; 34, PP. 211-5.
47. CUTLER AJ. SEXUAL DYSFUNCTION AND ANTIPSYCHOTIC TREATMENT. PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 2003 ; 28, PP. 69-82.
48. DE CREMOUX P, ET COLL. LE TAMOXIFENE ET LES INHIBITEURS D'AROMATASE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES. BULL CANCER 2004 ; 91(12), PP. 917-27.
49. DERVAUX A, OMARI F. SEXUAL DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS, THE ROLE OF ANTIPSYCHOTICS. PRESSE MED 2005 ; 34, PP. 529-32.
50. DO C, HUYGHE E, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL. STATINS AND ERECTILE DYSFUNCTION. DRUG SAF 2009 ; 32, PP. 591-597.
51. DOMINGUEZ JM, HULL EM. DOPAMINE, THE MEDIAL PREOPTIC AREA, AND MALE SEXUAL BEHAVIOR. PHYSIOLOGY & BEHAVIOR 2005 ; 86, PP. 356-368.
52. DOUMAS M, DOUMA S. THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON ERECTILE FUNCTION: A PROPOSED MANAGEMENT ALGORITHM. JOURN CLINICAL HYPERT. 2006 ; 8, PP. 359-64.
53. DUNN WM, KAZER WM. PROSTATE CANCER OVERVIEW. SEMIN ONCOL NURS 2011 ; 27, PP. 241-50.

54. DERZKO C, ELLIOTT S, LAM W. MANAGEMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION IN POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER PATIENTS TAKING ADJUVANT AROMATASE INHIBITOR THERAPY. *CURR ONCOL*. 2007; 14(1), PP 20-40.
55. ERDEMIR F, HARBIN A, HELLSTROM WJ. 5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS AND ERECTILE DYSFUNCTION: THE CONNECTION. *J SEX MED* 2008 ; 5, PP. 2917-24.
56. FAN X, HENDERSON DC, CHIANG E, ET COLL. SEXUAL FUNCTIONING, PSYCHOPATHOLOGY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. *SCHIZOPHR RES* 2007 ; 94, PP. 119-27.
57. FARAH A. RELIEF OF SSRI-INCLUDED SEXUAL DYSFUNCTION WITH MIRTAZAPINE TREATMENT. *J CLIN PSYCHIATRY* 1999 ; 60, PP. 260-261.
58. FERRARIO CM, LEVY P. SEXUAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: IMPLICATIONS FOR THERAPY. *J CLIN HYPERTENS* 2002 ; 4, PP. 424-32.
59. FOGARI R, ET AL. EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT WITH VALSARTAN OR ATENOLOL ON SEXUAL ACTIVITY AND PLASMA TESTOSTERONE IN HYPERTENSIVE MEN. *EUR J CLIN PHARMACOL*. 2002 ; 58, PP. 177-80.
60. R, PRETI P, ZOPPI A, CORRADI L, PASOTTI C, RINALDI A, MUGELLINI A. EFFECT OF VALSARTAN AND ATENOLOL ON SEXUAL BEHAVIOR IN HYPERTENSIVE POSTMENOPAUSAL WOMEN. *AM J HYPERTENS*. 2004 ; 17, PP. 77-81.
61. FOGARI R, ZOPPI A. EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS ON QUALITY OF LIFE IN THE ELDERLY. *DRUGS AGING* 2004 ; 21, PP. 377-93.
62. FOGARI R, ZOPPI A, CORRADI L ET COLL. SEXUAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE MALES TREATED WITH LISINAPRIL OR ATENOLOL : A CROSS-OVER STUDY. *AM J HYPERTENS* 1998 ; 11, PP. 1244-1247.
63. FOSSEY MD, HAMNER MB. CLONAZEPAM-RELATED SEXUAL DYSFUNCTION IN MALE VETERANS WITH PTSD. *ANXIETY* 1994, 1, PP. 233-236.
64. FRANCK N, THIBAUT F. PHARMACOLOGIE ET MODE D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES. *EMC-PSYCHIATRIE* 2005 ; 2, PP. 282-299.
65. FREY J. PHEROMONES: AN UNDERESTIMATED COMMUNICATION SIGNAL IN HUMANS. *ANN BIOL CLIN* 2003 ; 61, PP. 275-8.
66. FRIESEN H, GUYDA H, HARDY J. BIOSYNTHESIS OF HUMAN GROWTH HORMONE AND PROLACTIN. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 1970 ; 31, PP. 611-24.
67. FROHLICH PF, MESTON CM. EVIDENCE THAT SEROTONIN AFFECTS FEMALE SEXUAL FUNCTIONING VIA PERIPHERAL MECHANISMS. *PHYSIOL BEHAV* 2000 ; 71, PP. 383-93.

68. GIRALDI AG AND VICTOR J. FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION AS ADVERSE EFFECT OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT. UGESKR LAEGER 2002 ; 164, PP. 4757-60.
69. GIULIANO F, BERNABE J, BROWN K, DROUPY S, BENOIT G, RAMPIN O. ERECTILE RESPONSE TO HYPOTHALAMIC STIMULATION IN RATS: ROLE OF PERIPHERAL NERVES. AM J PHYSIOL 1997 ; 273, PP. 1990-97.
70. GIULIANO F, DROUPY S. LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EN MEDECINE SEXUELLE. PROGRES EN UROLOGIE 2013 ; 23, PP. 804-810.
71. GOLDBERG RM, LOPRINZI CL, O'FALLON JR, VEEDER MH, MISER AW, MAILLIARD JA, MICHALAK JC, DOSE AM, ROWLAND KM JR, BURNHAM NL. TRANSDERMAL CLONIDINE FOR AMELIORATING TAMOXIFEN-INDUCED HOT FLASHES. J CLIN ONCOL 1994 ; 12, PP. 55-8.
72. GLUSMAN JE, HUSTER WJ, PAUL S. RALOXIFENE EFFECTS ON VASOMOTOR AND OTHER CLIMACTERIC SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. PRIM CARE UPDATE OB GYNS 1998 ; 5, P. 166.
73. GUELFY JD, ROUILLON F. MANUEL DE PSYCHIATRIE 2EME EDITION, FRANCE, ELSEVIER MASSON EDITION MARS 2012.
74. GOPALAKRIHSNAN R, JACOB KS, KURUVILLA A, ET COLL. SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED ERECTILE DYSFUCNTION : A RANDOMIZED DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CROSSOVER TRIAL. AM J PSYCHIATRY 2006 ; 163, PP. 494-9.
75. GRANT A, HYUNJUE O. GABAPENTIN-INDUCED ANORGASMIA IN WOMEN. AM J PSYCHIATRY 2002 ; 159, PP. 1247-1247.
76. GRANT EC. SIDE EFFECTS OF THE PILL. BR MED J 1973 ; 3, P. 349.
77. GRECO T, GRAHAM CA, BANCROFT J, TANNER A, DOLL HA. 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 2007 ; 76, PP. 8-1.
78. GRIMM RH ET AL. LONG-TERM EFFECTS ON SEXUAL FUNCTION OF FIVE ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AND NUTRITIONAL HYGIENIC TREATMENT IN HYPERTENSIVE MEN AND WOMEN. TREATMENT OF MILD HYPERTENSION STUDY (TOHMS). HYPERTENSION. 1997; 29, PP. 8-14.
79. GRINSPOON S, CORCORAN C, ASKARI H ET COLL. EFFECTS OF ANDROGEN ADMINISTRATION IN MEN WITH THE AIDS WASTING SYNDROME. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. ANN INTERN MED 1998 ; 129, PP.18-26.

80. GUARALDI G, LUZI K, MURRI R, GRANATA A, DE PAOLA M, ORLANDO G, SQUILLACE N, MALMUSI D, CARANI C, COMELLI D, ESPOSITO R, MARTINEZ E. SEXUAL DYSFUNCTION IN HIV-INFECTED MEN: ROLE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY, HYPOGONADISM AND LIPODYSTROPHY. *ANTIVIR THER.* 2007;12, PP. 1059-65.
81. GUPTA S, SALIMPOUR P, SAENZ DE TEJADA I, DALEY J, GHOLAMI S, DALLER M, KRANE RJ, TRAISH AM, GOLDSTEIN I. A POSSIBLE MECHANISM FOR ALTERATION OF HUMAN ERECTILE FUNCTION BY DIGOXIN: INHIBITION OF CORPUS CAVERNOSUM SODIUM/POTASSIUM ADENOSINE TRIPHOSPHATASE ACTIVITY. *UROL.* 1998 ; 159, PP. 1529-36.
82. HADDAD P, SHARMA S. ADVERSE EFFECTS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS : DIFFERENTIAL RISK AND CLINICAL IMPLICATIONS. *CNS DRUGS* 2007 ; 21, PP. 911-36.
83. HADDAD P, WIECK A. ANTIPSYCHOTIC-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA. MECHANISMS, CLINICAL FEATURES AND MANAGEMENT. *DRUGS* 2004 ; 20, PP. 2291-314.
84. HALLINAN R, BYRNE A, AGHO K, MCMAHON CG, TYNAN P, ATTIA J. HYPOGONADISM IN MEN RECEIVING METHADONE AND BUPRENORPHINE MAINTENANCE TREATMENT. *INT J ANDROL.* 2008 ; 32, PP. 131-9.
85. HARDEN CL. TREATMENT OF SEXUAL DISORDERS IN PEOPLE WITH EPILEPSY. *EPILEPSY BEHAV.* 2002 ; 3, PP. 38-41.
86. HEIMER L, LARSSON K. IMPAIRMENT OF MATING BEHAVIOR IN MALE RATS FOLLOWING LESIONS IN THE PREOPTIC-ANTERIOR HYPOTHALAMIC CONTINUUM. *BRAIN RES* 1966; 3, PP. 248-63.
87. HELLER CG, LAIDLAW WM, HARVEY HT, NELSON WO. EFFECTS OF PROGESTATIONAL COMPOUNDS ON THE REPRODUCTIVE PROCESSES OF THE HUMAN MALE. *ANN N Y ACAD SCI.* 1958 ; 71, PP. 649-65.
88. HERZBERG B, DRAPER K, JOHNSON A, NICOL G. ORAL CONTRACEPTIVES, DEPRESSION, AND LIBIDO. *BR MED J* 1971 28 ; 3, PP. 495-500.
89. HOLTKAMP M, WEISSINGER F, MEIERKORD H. ERECTILE DYSFUNCTION WITH TOPIRAMATE. *EPILEPSIA* 2005 ; 46, PP. 166-167.
90. HORI H, R YOSHIMURA, ET COLL. INCREASED LIBIDO IN A WOMAN TREATED WITH FLUVOXAMINE: A CASE REPORT. *ACTA PSYCHIATR SCAND* 2001 ; 103, PP. 312-4.
91. HELLEWELL J.S.E. TOLERABILITY AND PATIENT SATISFACTION AS DETERMINANTS OF TREATMENT CHOICE IN SCHIZOPHRENIA : A MULTI-NATIONAL SURVEY OF THE ATTITUDES AND PERCEPTIONS OF PSYCHIATRISTS TOWARDS NOVEL AND CONVENTIONAL ANTIPSYCHOTICS. PRESENTED AT THE 13TH EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY CONGRESS, MUNICH, GERMANY. 2000. (POSTER).

92. HULL EM, MUSCHAMP JW, SATO S. DOPAMINE AND SEROTONIN: INFLUENCES ON MALE SEXUAL BEHAVIOR. *PHYSIOLOGY & BEHAVIOR* 2004 ; 83, PP. 291-307.
93. HUSAIN AM, CARWILE ST, MILLER PP, RADTKE RA. IMPROVED SEXUAL FUNCTION IN THREE MEN TAKING LAMOTRIGINE FOR EPILEPSY. *SOUTH MED J.* 2000 ; 93, PP. 335-6.
94. IRWIG M. PERSISTENT SEXUAL SIDE EFFECTS OF FINASTERIDE: COULD THEY BE PERMANENT? *J SEX MED* 2012 ; 9, PP. 2927-2932.
95. IVERSEN P, MELEZINEK I, SCHMIDT A. NONSTEROIDAL ANTIANDROGENS: A THERAPEUTIC OPTION FOR PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER WHO WISH TO RETAIN SEXUAL INTEREST AND FUNCTION. *BJU INT* 2001 ; 87, PP. 47-56.
96. JAMES CW, WU TS, MCNELIS KC. SEXUAL DYSFUNCTION SECONDARY TO GEMFIBROZIL. *PHARMACOTHERAPY.* 2002; 22, PP. 123-5.
97. JEONG HG, LEE MS, LEE HY, KO YH, HAN C, JOE SH. CHANGES IN SEXUAL FUNCTION AND GONADAL AXIS HORMONES AFTER SWITCHING TO ARIPIPIRAZOLE IN MALE SCHIZOPHRENIA PATIENTS: A PROSPECTIVE PILOT STUDY. *INT CLIN PSYCHOPHARMACOL* 2012 ; 27, PP. 177-8.
98. JENSEN RT, COLLEN MJ, PANDOL SJ, ET AL. CIMETIDINE-INDUCED IMPOTENCE AND BREAST CHANGES IN PATIENTS WITH GASTRIC HYPERSECRETORY STATES. *N ENGL J MED* 1983; 308, PP. 883-887.
99. KANALY KA, BERMAN JR. SEXUAL SIDE EFFECTS OF SSRI MEDICATIONS : POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES FOR SSRI INDUCED FEMAL SEXUAL DYSFUNCTION. *CURR WOMENS HEALTH REP* 2002 ; 6, PP. 409-16.
100. KENNEDY SH. TREATING EACH AND EVERY DEPRESSED PATIENT. *J PSYCHOPHARMACOL* 2008 ; 22, PP. 19-23.
101. KNEGTERING H, BRUGGEMAN R, CASTELEIN S, WIERSMAN D. ANTIPSYCHOTICS AND SEXUAL FUNCTIONING IN PERSONS WITH PSYCHOSIS. *TIJDSCHR PSYCHIATR* 2007 ; 49, PP. 733-42.
102. KO DT, HEBERT PR, COFFEY CS, SEDRAKYAN A, CURTIS JP, KRUMHOLZ HM. B-BLOQUERS THERAPY AND SYMPTOMS OF DEPRESSION, FATIGUE AND SEXUAL DYSFUNCTION. *JAMA,* 2002 ; 288, PP. 351-357.
103. KWAN KW, CHLEBOWSKI RT. SEXUAL DYSFUNCTION AND AROMATASE INHIBITOR USE IN SURVIVORS OF BREAST CANCER. *CLIN BREAST CANCER* 2009 ; 9, PP. 219-24.
104. KUGLER J, SLOAN J, ET COLL. VENLAFAXINE IN MANAGEMENT OF HOT FLASHES IN SURVIVORS OF BREAST CANCER: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. *THE LANCET* 2000 ;16(356), PP. 2059-63.

105. LABBATE LA, GRIMES JB, ARANA GW. SEROTONIN REUPTAKE ANTIDEPRESSANT EFFECTS ON SEXUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ANXIETY DISORDERS. BIOL PSYCHIATRY 1998 ; 43, PP. 904-7.
106. LABBATE LA, RUBEY RN. GABAPENTIN-INDUCED EJACULATORY FAILURE AND ANORGASMIA. AM J PSYCHIATRY 1999 ; 156, PP. 972-972.
107. LALLEMAND F, SALHI Y, LINARD F, GIAMI A, ROZENBAUM W. SEXUAL DYSFUNCTION IN 156 AMBULATORY HIV-INFECTED MEN RECEIVING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY COMBINATIONS WITH AND WITHOUT PROTEASE INHIBITORS. J ACQUIR IMMUNE DEFIC SYNDR. 2002 ; 30, PP. 187-90.
108. LAMBA H, GOLDMEIER D, MACKIE NE, SCULLARD G. ANTIRETROVIRAL THERAPY IS ASSOCIATED WITH SEXUAL DYSFUNCTION AND WITH INCREASED SERUM OESTRADIOL LEVELS IN MEN. INT J STD AIDS. 2004 ; 15, PP. 234-7.
109. LANDEN M, ERIKSSON E, AGREN H, FAHLEN T. EFFECT OF BUSPIRONE ON SEXUAL DYSFUNCTION IN DEPRESSED PATIENTS TREATED WITH SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS. J CLIN PSYCHOPHARMACOL. 1999 ; 19, PP. 268-71
110. LANGIS P, GERMAIN B. LA SEXUALITE HUMAINE, DE BOECK, CANADA, 2009, 596 P.
111. LA VIGNERA S, ET COLL. STATINS AND ERECTILE DYSFUNCTION: A CRITICAL SUMMARY OF CURRENT EVIDENCE. JOURN OF ANDROLOGY 2012, 33(4), PP. 552-558.
112. LE DICTIONNAIRE VIDAL 2013. 88EME EDITION, VIDAL ED., PARIS, 2013, 3024 P.
113. LEWIS C, DUNCAN LE, BALLANCE DI. IS SEXUAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE WOMEN UNCOMMON OR UNDERSTUDIED? AM J HYPERTENS 1998 ; 11, PP. 733-5.
114. LEJEUNE H, HUYGHE E, DROUPY S. DIMINUTION DU DESIR SEXUEL ET DEFICIT EN TESTOSTERONE CHEZ L'HOMME. PROGRES EN UROLOGIE 2013 ; 23, PP. 621-628.
115. LICITSYNA O, ANSSEAU M, PITCHOT W. DYSFONCTIONS SEXUELLES ET ANTIDEPRESSEURS. REV MED LIEGE 2011 ; 66(2), PP. 69-74.
116. LINDQUIST M, AND EDWARDS IR. ENDOCRINE ADVERSE EFFECTS OF OMEPRAZOLE. BMJ 1992 ; 305, PP. 451-452.
117. LINGJAERDE O, AHLFORS VG, DENCKER SJ, ELGEN K. THE UKU SIDE EFFECT RATING SCALE FOR PSYCHOTROPIC DRUGS AND A CROSS SECTIONAL STUDY OF SIDE EFFECTS IN ANTIPSYCHOTIC PATIENTS. ACTA PSYCH&R STAND SUPPL 1987 ; 334, PP. 1-100.

118. LLISTERRI JL, LOZANO VIDAL JV, AZNAR VICENTE J, ET AL. SEXUAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS TREATED WITH LOSARTAN. *AM J MED SCI*. 2001 ; 321, PP. 336-41.
119. LOFGREN E, MIKKONEN K, ET COLL. REPRODUCTIVE ENDOCRINE FUNCTION IN WOMEN WITH EPILEPSY: THE ROLE OF EPILEPSY TYPE AND MEDICATION. *EPILEPSY BEHAV* 2007 ; 10, PP. 77-83.
120. LOPÈS P, POUDAT FX. *MANUEL DE SEXOLOGIE*. 2EME EDITION. ELSERVIER MASSON ED. PARIS, 2013, 351 P.
121. LOPRINZI C, PISANSKY T, ET COLL. PILOT EVALUATION OF VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE FOR THE THERAPY OF HOT FLASHES IN CANCER SURVIVORS. *JCO* 1998 ; 16, PP. 2377-2381.
122. MADEO B, BETTICA P, MILLERI S ET COLL. THE EFFECTS OF CITALOPRAM AND FLUOXETINE ON SEXUAL BEHAVIOR IN HEALTHY MEN: EVIDENCE OF DELAYED EJACULATION AND UNAFFECTED SEXUAL DESIRE. A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP STUDY. *J SEX MED* 2008 ; 5, PP. 2431-41.
123. MALSBURY CW. FACILITATION OF MALE RAT COPULATORY BEHAVIOR BY ELECTRICAL STIMULATION OF THE MEDIAL PREOPTIC AREA. *PHYSIOL BEHAV*. 1971 ; 7, PP. 797-805.
124. MANOLIS A, DOUMAS M. ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT AND SEXUAL DYSFUNCTION. *CURR HYPERTENS REP*. 2012 ; 14(4), PP. 285-92.
125. MANSEL RE, GOYAL A, ET COLL. EUROPEAN RANDOMIZED, MULTICENTER STUDY OF GOSERELIN (ZOLADEX) IN THE MANAGEMENT OF MASTALGIA. *AM J OBSTET GYNECOL* 2001 ; 191(6), PP. 1942-9.
126. MARTIN-DU PAN R, BAUMANN P. DYSFONCTIONS SEXUELLES INDUITES PAR LES ANTIDEPRESSEURS ET LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LEURS TRAITEMENTS. *REV MED SUISSE* 2008 ; 4, PP. 758-762.
127. MERITS MJ, BECKERMAN I, DE VARIES EG, VAN DEER ZEE AG, TEN HOOR KA, VAN DER GRAAF WT, ET AL. TAMOXIFEN EFFECTS ON SUBJECTIVE AND PSYCHOSEXUAL WELL BEING, IN A RANDOMIZED BREAST CANCER STUDY COMPARING HIGH-DOSE AND STANDARD DOSE CHEMOTHERAPY. *BR J CANCER* 2002 ; 86, PP. 1546-50.
128. MERRY C, BARRY MG, RYAN M, TJIA JF, HENNESSY M, EAGLING VA, MULCAHY F, BACK DJ. INTERACTION OF SILDENAFIL AND INDINAVIR WHEN CO-ADMINISTERED TO HIV-POSITIVE PATIENTS. *AIDS*. 1999 ; 13, PP. 101-7.
129. MESTON CM, FROHLICH PF. THE NEUROBIOLOGY OF SEXUAL FUNCTION. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 2000 ; 57, PP. 1012-30.

130. MESTON CM, GORZALKA BB. PSYCHOACTIVE DRUGS AND HUMAN SEXUAL BEHAVIOR: THE ROLE OF SEROTONERGIC ACTIVITY. *J PSYCHOACTIVE DRUGS* 1992 ; 24, PP. 1-40.
131. MICHAEL A, ANDREWS S. PAROXETINE-INDUCED VAGINAL ANAESTHESIA. *PHARMACOPSYCHIATRY*. 2002 ; 35: 150-1.
132. MODUGNO F, NESS RB, EWING S, CAULEY JA. EFFECT OF RALOXIFENE ON SEXUAL FUNCTION IN OLDER POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. *OBSTET GYNECOL*. 2003 ; 101, PP. 353-61.
133. MONTALVO I, ORTEGA L, LOPEZ X, SOLE M, MONSENY R, FRANCH J, VILELLA E, LABAD J. CHANGES IN PROLACTIN LEVELS AND SEXUAL FUNCTION IN YOUNG PSYCHOTIC PATIENTS AFTER SWITCHING FROM LONG-ACTING INJECTABLE RISPERIDONE TO PALIPERIDONE PALMITATE. *INT CLIN PSYCHOPHARMACOL*. 2013 ; 28, PP. 46-9.
134. MONTEJO AL, LIORCA G, IZQUIERDO JA, ET AL. INCIDENCE OF SEXUAL DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH ANTIDEPRESSANT AGENTS : A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY OF 1022 OUTPATIENTS. SPANISH WORKING GROUP FOR THE STUDY OF THE PSYCHOTROPIC-RELATED SEXUAL DYSFUNCTION. *J CLIN PSYCHIATRY* 2001 ; 62, PP. 10-21.
135. MORRELL MJ. SEXUAL DYSFUNCTION IN EPILEPSY. *EPILEPSIA* 1991 32 SUPPL 6, PP. 38-45.
136. MORRELL MJ, FLYNN KL, DOÑE S, FLASTER E, KALAYJIAN L, PACK AM. SEXUAL DYSFUNCTION, SEX STEROID HORMONE ABNORMALITIES, AND DEPRESSION IN WOMEN WITH EPILEPSY TREATED WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS. *EPILEPSY BEHAV* 2005 ; 6, PP. 360-5.
137. MOURITS MJ, VAN DER ZEE AG, ET COLL. TAMOXIFEN; WIDER INDICATIONS, MORE FREQUENT CONTROLS. *NED TIJDSCHR GENEESKD* 2001 ; 145(36), PP. 1766-7.
138. MUIRHEAD GJ, WULFF MB, FIELDING A, KLEINERMANS D, BUSS N. PHARMACOKINETIC INTERACTIONS BETWEEN SILDENAFIL AND SAQUINAVIR/RITONAVIR. *BR J CLIN PHARMACOL*. 2000 ; 50 PP. 99-107.
139. NAJAFI M, ANSARI B, ZARE M, ET COLL. EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON SEXUAL FUNCTION AND REPRODUCTIVE HORMONES OF MALE EPILEPTIC PATIENTS. *IRANIAN JOURNAL OF NEUROLOGY* 2012 ; 11, PP. 37-41.
140. NAPPI R, SALONIA A, TRAISH AM, VAN LUNSEN RH, VARDI Y, KODIGLU A, ET AL. CLINICAL BIOLOGIC PATHOPHYSIOLOGIES OF WOMEN'S SEXUAL DYSFUNCTION. *J SEX MED* 2005 ; 2, PP. 4-25.
141. NATALE V, ALBERTAZZI P, MISSIROLI N, PEDRINI D, SALGARELLO M. EFFECTS OF RALOXIFENE ON MOOD, SLEEP, LIBIDO AND COGNITIVE FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL HEALTHY WOMEN: A PILOT STUDY. *MATURITAS*. 2004 MAY ; 48, PP. 59-63.

142. NERI A, ZUKERMAN Z, AYGEN M, LIDOR Y, KAUFMAN H. THE EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF DIGOXIN ON PLASMA ANDROGENS AND SEXUAL DYSFUNCTION. *J SEX MARITAL THER.* 1987 ; 13, PP. 58-63.
143. NEWCOMER JW. SECOND-GENERATION (ATYPICAL) ANTIPSYCHOTICS AND METABOLIC EFFECTS : A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW. *CNS DRUGS* 2005 ; 19, PP. 1-93.
144. NJAR VC, BRODIE AM. COMPREHENSIVE PHARMACOLOGY AND CLINICAL EFFICACY OF AROMATASE INHIBITORS. *DRUGS* 1999 ; 58, PP. 233-55.
145. PAICE JA, PENN RD, RYAN WG. ALTERED SEXUAL FUNCTION AND DECREASED TESTOSTERONE IN PATIENTS RECEIVING INTRASPINAL OPIOIDS. *J PAIN SYMPTOM MANAGE* 1994 ; 9, PP. 126-31.
146. PALACIOS S. ANDROGENS AND FEMALE SEXUAL FUNCTION. *MATURITAS* 2007 ; 57, PP. 61-5.
147. PANDYA KJ, THUMMALA AR, GRIGGS JJ, ROSENBLATT JD, SAHASRABUDHE DM, GUTTUSO TJ, MORROW GR, ROSCOE JA. PILOT STUDY USING GABAPENTIN FOR TAMOXIFEN-INDUCED HOT FLASHES IN WOMEN WITH BREAST CANCER. *BREAST CANCER RES TREAT* 2004 ; 83, P. 87.
148. PENOVICH PE. THE EFFECTS OF EPILEPSY AND ITS TREATMENT ON SEXUAL AND REPRODUCTIVE FUNCTION. *EPILEPSIA* 2000 ; 41, PP. 53-61.
149. PERDRIZET-CHEVALIER C. TROUBLES SEXUELS AU COURS DES TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS-INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS). SAVOIR LES DECELER, LES PRENDRE EN CHARGE ET EVENTUELLEMENT LES TRAITER. *ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES* 2001 ; 159(2), PP. 124-127.
150. PFAUS, J. G., A. SHADIACK, ET COLL. SELECTIVE FACILITATION OF SEXUAL SOLICITATION IN THE FEMALE RAT BY A MELANOCORTIN RECEPTOR AGONIST. *PNAS* 2004 ; 101, PP. 10201-10204.
151. PURCELL DW, WOLITSKI RJ, HOFF CC, PARSONS JT, WOODS WJ, HALKITIS PN. PREDICTORS OF THE USE OF VIAGRA, TESTOSTERONE, AND ANTIDEPRESSANTS AMONG HIV-SEROPOSITIVE GAY AND BISEXUAL MEN. *AIDS.* 2005 ; 19, PP. 57-66.
152. RABII R, HEDDAT A. PHYSIOLOGIE SEXUELLE FEMININE. *J MAROC UROL* 2010 ; 18, PP. 5-9.
153. RAND EH. PRIAPISM IN A PATIENT TAKING SERTRALINE. *J CLIN PSYCHIATRY* 1998 ; 59, P. 538.
154. RAVERY V. CANCER DE LA PROSTATE, SPRINGER ED. FRANCE 2002, 228 P.

155. RODRIGUEZ LA AND JICK H. RISK OF GYNAECOMASTIA ASSOCIATED WITH CIMETIDINE, OMEPRAZOLE, AND OTHER ANTIULCER DRUGS. *BMJ* 1994 ; 308, PP. 819-820.
156. RÖSLER A, WITZTUM E. TREATMENT OF MEN WITH PARAPHILIA WITH A LONG-ACTING ANALOGUE OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE. *N ENGL J MED* 1998 ; 338, PP. 416-22.
157. ROKE Y, BUITELAAR JK, BOOT AM, TENBACK D, VAN HARTEN PN. RISK OF HYPERPROLACTINEMIA AND SEXUAL SIDE EFFECTS IN MALES 10-20 YEARS OLD DIAGNOSED WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS OR DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDER AND TREATED WITH RISPERIDONE. *J CHILD ADOLESC PSYCHOPHARMACOL* 2012 ; 22, PP. 432-9.
158. ROHATGI N, BLAU R, LOWER EE. 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.* 2002 ; 11, PP. 291-301.
159. ROSENSHEIN B, FLOCKHART DA, HO H. INDUCTION OF TESTOSTERONE METABOLISM BY ESOMEPRAZOLE IN A CYP2C19*2 HETEROZYGOTE. *AM J MED SCI* 2004 ; 327(5), PP. 289-93.
160. ROSENZWEIG-LIPSON S, BEYER CE, ET COLL. DIFFERENTIATING ANTIDEPRESSANTS OF THE FUTURE: EFFICACY AND SAFETY. *PHARMACOL THER* 2007 ; 113(1), PP. 134-153.
161. SABATINI R, CAGIANO R. COMPARISON PROFILES OF CYCLE CONTROL, SIDE EFFECTS AND SEXUAL SATISFACTION OF THREE HORMONAL CONTRACEPTIVES. *CONTRACEPTION* 2006 ; 74, PP. 220-3.
162. SADEGHIPOUR H, GHASEMI M, NOBAKHT M, EBRAHIMI F, DEHPOUR AR. EFFECT OF CHRONIC LITHIUM ADMINISTRATION ON ENDOTHELIUM-DEPENDENT RELAXATION OF RAT CORPUS CAVERNOSUM: THE ROLE OF NITRIC OXIDE AND CYCLOOXYGENASE PATHWAYS. *BJU INT* 2007 ; 99: 177-82.
163. SAROUKHANI S, EMAMI-PARSA M, MODABBERNIA A, ASHRAFI M, FAROKHNIYA M, HAJIAGHAEI R, AKHONDZADEH S. ASPIRIN FOR TREATMENT OF LITHIUM-ASSOCIATED SEXUAL DYSFUNCTION IN MEN: RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY. *BIPOLAR DISORD.* 2013 ; 15, PP. 650-6.
164. SAVAREUX L, DROUPY S. ÉVALUATION DES DYSFONCTIONS SEXUELLES DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE. *PROG UROL* 2009 ; 19, PP. 189-92.
165. SCHMUTZ JL, BARBAUD A, TRECHOT P. GYNECOMASTIE ET TROUBLES SEXUELS INDUITS PAR LE METHOTREXATE. *ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE* 2004 ; 131(11), P. 1024.

166. SCHOENENBERGE AW, ERNE P. TENSION ARTÉRIELLE ET SEXUALITÉ. FORUM MED SUISSE 2009 ; 9(50), PP. 910-915.
167. SCHRÖDER FH, COLLETTE L, DE REIJKE TM, WHELAN P. PROSTATE CANCER TREATED BY ANTI-ANDROGENS: IS SEXUAL FUNCTION PRESERVED? BR J CANCER 2000 ; 82, PP. 283-90.
168. SCHROOTEN W, COLEBUNDERS R, YOULE M, MOLENBERGHS G, DEDES N, KOITZ G, FINAZZI R, DE MEY I, FLORENCE E, DREEZEN C. SEXUAL DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH PROTEASE INHIBITOR CONTAINING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL TREATMENT. AIDS. 2001 ; 15, PP. 1019-23.
169. SILVESTRI A, GALETTA P, CERQUETANI E, MARAZZI G. REPORT OF ERECTILE DYSFUNCTION AFTER THERAPY WITH BETA-BLOCKERS IS RELATED TO PATIENT KNOWLEDGE OF SIDE EFFECTS AND IS REVERSED BY PLACEBO. EUR HEART J. 2003 ; 24, PP. 1928-32.
170. SITRUK-WARE R, VARIN C, CLAIR F, MAUGIS E, FERMANIAN J, MAUVAIS-JARVIS P. IN VIVO EFFECTS OF PROGESTINS ON PROLACTIN SECRETION. J CLIN ENDOCRINOL METAB 1985 ; 60, PP. 575-8.
171. SNYDER PJ. THE ROLE OF ANDROGENS IN WOMEN. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2001 ; 86, PP. 006-7.
172. SOOD S, JAMES W, BAILON MJ. PRIAPISM ASSOCIATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS: A REVIEW. INT CLIN PSYCHOPHARMACOL. 2008 ; 23, PP. 9-17.
173. SPARK RF. DEHYDROEPIANDROSTERONE: A SPRINGBOARD HORMONE FOR FEMALE SEXUALITY. FERTIL STERIL 2002 ; 77, PP. 19-25.
174. STEARNS V, JOHNSON M, RAE J, ET COLL. ACTIVE TAMOXIFEN METABOLITE PLASMA CONCENTRATIONS AFTER COADMINISTRATION OF TAMOXIFEN AND THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR PAROXETINE. J NATL CANCER INST 2003 ; 95, PP. 1758-1758.
175. STIMMEL GL, GUTIERREZ MA. PHARMACOLOGIC TREATMENT STRATEGIES FOR SEXUAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND DEPRESSION. CNS SPECTR 2006 ; 11, PP. 31-7.
176. TENOVER JL, PAGANO GA, MORTON AS, LISS CL, BYRNES CA. EFFICACY AND TOLERABILITY OF FINASTERIDE IN SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A PRIMARY CARE STUDY. CLIN THER 1997 ; 19, PP. 243-258.
177. TOLLIN SR. USES OF THE DOPAMINE AGONISTS BROMOCRIPTINE AND CABERGOLINE IN THE MANAGEMENT OF RISPERIDONE-INDUCED HYPPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH PSYCHOTIC DISORDERS. J ENCORINOL INVEST 2000 ; 23, PP. 765-70.

178. TOURAINE P, GOFFIN V. PHYSIOLOGIE DE LA PROLACTINE. EMC-ENDOCRINO 2005 ; 2, PP. 50-76.
179. TRAISH AM, HASSANI J, GUAY AT. ADVERSE SIDE EFFECTS OF 5A-REDUCTASE INHIBITORS THERAPY: PERSISTENT DIMINISHED LIBIDO AND ERECTILE DYSFUNCTION AND DEPRESSION IN A SUBSET OF PATIENTS. J SEX MED 2011 ; 8, PP. 872-884.
180. TROUDI H. SECUALITE ET SCHIZOPHRENIE : ÉVALUTATION DE LA FONCTION SEXUELLE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR SCHIZOPHRENIE ET TRAITES PAR RISPERDAL CONSTA®. MEMOIRE DE SEXOLOGIE MEDICALE. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD, LYON, 2007, 55P.
181. TRUDEL G. LES DYSFONCTIONS SEXUELLES: EVALUATION ET TRAITEMENT PAR DES METHODES. 2EME EDITION, PRESSES UNIVERSITE QUEBEC ED. CANADA, 2000 , 716 P.
182. VALLES-ANTUÑA C, FERNANDEZ-GOMEZ JM, ESCAF-BARMADAH S, ET COLL. FISIOPATOLOGIA Y ABORDAJE DE LA DISFUNCION SEXUAL EN PACIENTES EPILEPTICOS. REV NEUROL 2008 ; 46, PP. 424-9.
183. VARVEL DA. SIDE EFFECTS OF THE PILL. BR MED J 1972 23 ; 4: P. 729.
184. VLIET LW, MEYER JK. ERECTILE DYSFUNCTION: PROGRESS IN EVALUATION AND TREATMENT. JOHNS HOPKINS MED J. 1982 ; 151, PP. 246-58.
185. WASSERTHEIL-SMOLLER S, BLAUFOX MD, OBERMAN A ET COLL. EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVES ON SEXUAL FUNCTION AND QUALITY OF LIFE : THE TAIM STUDY. ANN INTERN MED. 1991; 114, PP. 613- 620.
186. WERNEKE U, NORTHEY S, BHUGRA D. ANTIDEPRESSANTS AND SEXUAL DYSFUNCTION. ACTA PSYCHIATR SCAND 2006 ; 114, PP. 384-97.
187. WESSELLS H ET COLL. EFFECT OF AN ALPHA-MELANOCYTE STIMULATING HORMONE ANALOG ON PENILE ERECTION AND SEXUAL DESIRE IN MEN WITH ORGANIC ERECTILE DYSFUNCTION. JOURNAL UROL 2000 ; 56, PP. 641-646.
188. ZHANG XR, ZHANG ZJ, ZHU RX, YUAN YG, JENKINS TA, REYNOLDS GP. SEXUAL DYSFUNCTION IN MALE SCHIZOPHRENIA : INFLUENCE OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS, PROLACTIN AND POLYMORPHISMS OF THE DOPAMINE D2 RECEPTOR GENES. PHARMACOGENOMICS. 2011 ; 12, PP. 1127-36.
189. ZLOTTA AR, TEILLAC P, RAYNAUD JP, SCHULMAN CC. EVALUATION OF MALE SEXUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH) TREATED WITH A PHYTOTHERAPEUTIC AGENT (PERMIXON), TAMSULOSIN OR FINASTERIDE .EUR UROL. 2005 ; 48, PP. 269-76.

SITES INTERNET

190. ABBOTT AG. LA LIPODYSTROPHIE. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://LIPODYSTROPHIE.HUG-GE.CH/_LIBRARY/PDF/LIPODYTROPHE_F.PDF](http://lipodystrophie.hug-ge.ch/_library/pdf/lipodytrophie_f.pdf) (PAGE CONSULTÉE LE 10 DECEMBRE 2013).
191. AGENCE EUROPÉENNE DU MEDICAMENT. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/EMA/](http://www.ema.europa.eu/ema/) (PAGE CONSULTÉE LE 2 SEPTEMBRE 2014)
192. BOIRON. MEDICATION FAMILIALE. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://WWW.BOIRON.FR/NOS-PRODUITS/MEDICAMENTS-HOMEOPATHIQUES/NOS-PRODUITS/MEDICATION-FAMILIALE/ACTHEANE](http://www.boiron.fr/nos-produits/medicaments-homeopathiques/nos-produits/medication-familiale/actheane) (PAGE CONSULTÉE LE 20 JUIN 2013)
193. DUGRÉ H. L'IMPACT DE LA MEDICATION SUR LA FONCTION SEXUELLE. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://RMSQ.COM/USERFILES/IMAGE/DUGRE_HELENE_PRESENTATION.PDF](http://rmsq.com/userfiles/image/dugre_helene_presentation.pdf) (PAGE CONSULTÉE LE 20 MAI 2013).
194. DROUPY S. MEDICAMENTS ET SEXUALITE. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://UROFRANCE.ORG/FILEADMIN/DOCUMENTS/DATA/PF/2002/PF-2002-00120024-2/TEXF-PF-2002-00120024-2.PDF](http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/pf/2002/pf-2002-00120024-2/texf-pf-2002-00120024-2.pdf) (PAGE CONSULTÉE LE 14 AVRIL 2013).
195. GOUTHIÈRE F. UN SURDOSAGE DE VIAGRA® PEUT-IL CONDUIRE A L'AMPUTATION DU PENIS ? SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://WWW.ALLODOCTEURS.FR/ACTUALITE-SANTE-UN-SURDOSAGE-DE-VIAGRA-PEUT-IL-CONDUIRE-A-L-AMPUTATION-DU-PENIS--11207.ASP?1=1](http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-un-surdosage-de-viagra-peut-il-conduire-a-l-amputation-du-penis--11207.asp?1=1) (PAGE CONSULTE LE 25 AVRIL 2013)
196. GRIMA M. LES ANTIDEPRESSEURS. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://WWW-ULPMED.U-STRASBG.FR/MEDECINE/COURS_EN_LIGNE/E_COURS/PHARMACO/PDF/DCM3/DCEM3-PHARMACO_CHAP5-ANTIDEPRESSEURS_2008.PDF](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/dcem3-pharmaco_chap5-antidepressesurs_2008.pdf) (PAGE CONSULTÉE LE 14 AVRIL 2013).
197. MICHEL L. METHADONE ET TROUBLES DE LA SEXUALITE : MECANISMES ET PRISE EN CHARGE. SITE DISPONIBLE SUR: [HTTP://WWW.PISTES.FR/SWAPS/52_163.HTM](http://www.pistes.fr/swaps/52_163.htm) (PAGE CONSULTÉE LE 11 FEVRIER 2014).
198. PAGIN JC, RESSUCHE B. PREVALENCE DES TROUBLES SEXUELS CHEZ DES PATIENTS HEROÏNOMANES TRAITES PAR LA METHADONE. SITE DISPONIBLE SUR : [HTTP://WWW.RVH-SYNERGIE.ORG/PRISES-EN-CHARGE-DES-ADDICTIONS/PENSER-ENSEMBLE-LES-PRISES-EN-CHARGE/THERAPEUTIQUES/SUBSTITUT-METHADONE/210-PREVALENCE-DES-TROUBLES-SEXUELS-CHEZ-DES-PATIENTS-HEROINOMANES-TRAITES-PAR-LA-METHADONE.HTML](http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/210-prevalence-des-troubles-sexuels-chez-des-patients-heroinomanes-traites-par-la-methadone.html) (PAGE CONSULTÉE LE 11 FEVRIER 2014).

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de brochure destinée aux patients

MÉDICAMENTS INDUISANT DES DYSFONCTIONS SEXUELLES

Depuis que vous prenez un nouveau médicament, vous avez vu apparaître une baisse de la libido, des troubles de l'érection, ou de l'éjaculation. Ces troubles ont pu être induit par un ou plusieurs médicaments.

N'attendez pas pour en parler, demandez conseil à votre pharmacien, des solutions existent.

Vous hésitez à en parler ? Des espaces de confidentialité sont à votre disposition.

Annexe 2 : FICHES DE SYNTHÈSE POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

NEUROLEPTIQUES

(Surtout ceux de 1^{ère} génération car le blocage dopaminergique est plus fort que ceux de 2^{nde} génération)

Mécanisme défavorable

ACTION	LIBIDO	ERECTION	ORGASME	EJACULATION
BLOCAGE DOPAMINERGIQUE	X		X	
BLOCAGE HISTAMINERGIQUE	X			
BLOCAGE NORADRÉNERGIQUE				X
AUGMENTATION PROLACTINE	X	X		X
DIMINUTION TESTOSTÉRONE	X			
EFFETS ANTICHOLINERGIQUES		X		

Effets indésirables

- Libido: Fréquemment altérée
- Érection : Fréquemment altérée
- Éjaculation : Fréquemment altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Diminution de la posologie
- Attendre l'adaptation
- Remplacement par un neuroleptique de 2^{nde} génération (olanzapine, aripiprazole)
- IPDE5 pour les troubles de l'érection chez l'homme

ANTIDÉPRESSEURS

(Les Inhibiteurs de recapture de sérotonine, inhibiteurs de recapture de sérotonine et noradrénaline, tricycliques)

Mécanisme défavorable

- Augmentation des taux de sérotonine et de noradrénaline,
- Surtout ceux inhibant de la recapture de sérotonine
- Blocage des récepteurs histaminergiques, muscariniques et adrénergiques par les tricycliques

Effets indésirables

- Libido: Fréquemment altérée
- Érection : Fréquemment altérée
- Éjaculation : Fréquemment altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Diminution de la posologie
- Prendre l'antidépresseur après le rapport sexuel (seulement si ½ vie courte)
- Arrêt du traitement deux à trois jours pour permettre un rapport sexuel
- Remplacement par mirtazapine, bupropion, agomélatine

ANTIÉPILEPTIQUES

(Surtout les antiépileptiques à fort caractère inducteur enzymatique)

Mécanisme défavorable

- Baisse de la testostérone libre
- Augmentation de SHBG et de la prolactine
- Sédation, troubles morphologiques et action sur la transmission sérotoninergique.

Effets indésirables

- Libido: parfois altérée
- Érection : parfois altérée
- Éjaculation : parfois altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Remplacement par lamotrigine
- Ajout IPDE5 mais attention au caractère inducteur enzymatique des antiépileptiques

BENZODIAZÉPINES

Mécanisme dévaforable

- Inhibition du système nerveux central,
- Diminution taux de testostérone,
- Sédation

Effets indésirables

- Libido: parfois altérée
- Érection : parfois altérée
- Éjaculation : parfois altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Remplacement par hydroxyzine
- Homéopathie (ignatia amara, gelsenium, argenticum nitricum- Phytothérapie (aubépine, passiflore, valériane)

ANTI-ANDROGÈNES ET AGONISTE LH-RH

Mécanisme dévaforable

- Blocage de l'action de la testostérone pour les anti-androgènes
- Diminution de la production de testostérone par agoniste LH-RH >> castration chimique

Effets indésirables

- Libido: Fréquemment altérée
- Érection : Fréquemment altérée
- Éjaculation : Fréquemment altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- IPDE5 possible si le patient conserve une érection
- Injections intracaverneuse de prostaglandines si le patient n'a plus d'érection
- Vacuum ou prothèse pénienne

ANTI-OESTROGÈNES

Mécanisme dévaforable

- Diminution de la synthèse des oestrogènes par les inhibiteurs de l'aromatase
- Blocage des récepteurs oestrogéniques par les SERM

Effets indésirables

- Libido: souvent altérée
- Lubrification : souvent altérée
- Bouffées de chaleur : fréquentes
- Sécheresse vaginale : fréquentes

Prise en charge des troubles sexuels

- Lubrifiants contre la sécheresse vaginale
- Traitement homéopathique Actheane, brumisateurs contre les bouffées de chaleur

OPIOÏDES

(Antalgiques morphiniques, Methadone)

Mécanisme dévaforable

- Hyperprolactinémie
- Déficit en androgène

Effets indésirables

- Libido: parfois altérée
- Érection : parfois altérée
- Éjaculation : parfois altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Diminution posologie
- Si hypogonadisme avéré, traitement hormonal substitutif
- IPDE5 pour traiter les dysfonctions érectiles
- Remplacement par buprénorphine

INHIBITEURS-5-ALPHA-REDUCTASE

Mécanisme dévaforable

- Inhibition de la conversion de testostérone en dihydro-testostérone

Effets indésirables

- Libido: fréquemment altérée
- Érection : fréquemment altérée
- Éjaculation : fréquemment altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Hypertrophie bénigne de la prostate : traitement à base d'extraits de plantes
Serenoa repens
- Alopécie androgénique : Traitement antichute, compléments alimentaires

ANTIRETROVIRAUX

(Surtout les inhibiteurs des protéases)

Mécanisme défavorable

- Déficit en androgène

Effets indésirables

- Libido: parfois altérée
- Érection : parfois altérée
- Éjaculation : parfois altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Si hypogonadisme, traitement hormonal de substitution
- IPDE5 ? Attention aux CI, possible avec petites doses

ANTIULCEREUX

(Surtout les Anti-H2 : cimétidine)

Mécanisme dévaforable

- Effet antiandrogénique
- Hyperprolactinémie
- Diminution des taux de testostérone

Effets indésirables

- Libido: parfois altérée
- Érection : parfois altérée
- Éjaculation : pas altérée

Prise en charge des troubles sexuels

Remplacement par IPP (oméprazole, esoméprazole)

BÊTA-BLOQUANTS

Mécanisme dévaforable

- Diminution des taux de testostérone
- Sédation lors de l'instauration
- Action sympatholitique
- Effet dose dépendant

Effets indésirables

- Libido : Rarement altéré
- Érection : Fréquemment altéré
- Éjaculation : Rarement altéré

Prise en charge des troubles sexuels

- Remplacement par le nébivolol, bêta-bloquant n'altérant pas la fonction sexuelle
- IEC, Sartans, inhibiteur calcique

DIURETIQUES

(Surtout pour les diurétiques thiazidiques)

Mécanisme dévaforable

- Augmentation de l'activité alpha-2-adrénergique
- Augmentation des taux de prolactine et d'estrogènes

Effets indésirables

- Libido : Parfois altérée
- Érection : Parfois altérée
- Éjaculation : Parfois altérée

Prise en charge des troubles sexuels

- Remplacement par diurétique de l'anse

Évaluée de telle manière que :

- *rarement* : est <5%,
- *parfois* : entre 5 et 15%,
- *fréquemment* : >30

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

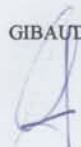



Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 décembre 2014

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : MAXENCE ROY</p> <p><u>Sujet</u> : IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE SUR LA FONCTION SEXUELLE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. GIBAUD Stéphane, Maître de Conférences, pharmacien hospitalier Directeur : M. TROCKLÉ Gabriel, Maître de Conférences Juges : Mme LECOMTE Émilie, Pharmacien titulaire M. DOERPER Sébastien, Pharmacien hospitalier</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 29 octobre 2014</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. GIBAUD M. TROCKLÉ</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 11.11.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 6771</p>

N° d'identification :

TITRE

IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE SUR LA FONCTION SEXUELLE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Thèse soutenue le 18 décembre 2014

Par MAXENCE ROY

RESUME :

La iatrogénie médicamenteuse sur la fonction sexuelle est l'ensemble des conséquences néfastes sur la sexualité, occasionnées par un traitement médical. Cette iatrogénie peut être la cause de non observance. En effet, le patient voyant sa sexualité bouleversée suite à la prise d'un nouveau médicament peut alors décider d'arrêter lui-même le traitement plutôt que d'en informer son médecin ou son pharmacien. Au cours d'une dispensation pharmaceutique, le pharmacien alerte ses patients sur le risque potentiel de survenue d'effets indésirables. Cependant, il est rare que les pharmaciens ou les patients mettent en avant ces troubles sexuels. En effet, la sexualité restant un sujet tabou il est souvent difficile de faire le premier pas et d'en parler.

MOTS CLES : IATROGÉNIE, MÉDICAMENTS, SEXUALITÉ, LIBIDO, ORGASME, ÉRECTION

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
GABRIEL TROCKLÉ Maître de Conférences universitaire		Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

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

