

L'impact de la médication sur la fonction sexuelle

Hélène Dugré, MD, M.Ps.

CHUM, Hôpital St-Luc

CIFMS

19 septembre 2008

Au terme de cet atelier, le participant pourra:

- Identifier l'impact de certains médicaments sur la fonction sexuelle;
- Recommander des solutions alternatives à la médication en cause (substitution et antidote);
- Déterminer quand adresser le patient à une ressource appropriée pour un traitement à la fois d'ordre médical et psychosexuel

Physiologie de la fonction sexuelle

- Plusieurs neurotransmetteurs, hormones et peptides jouent un rôle important dans la fonction sexuelle normale
- Les niveaux de ces substances peuvent être modifiés par la dépression, l'âge, la médication et l'abus de substances

Question 1

- Lequel des mécanismes suivants est susceptible de nuire à la fonction sexuelle par l'augmentation de son activité au niveau du SNC ?
- 1) Augmentation de la dopamine
 - 2) Augmentation de la norépinéphrine
 - 3) Augmentation de la prolactine
 - 4) Augmentation de l'activité androgénique

Substances endogènes pouvant affecter la fonction sexuelle

L'augmentation de la dose ou de l'activité est favorable; la diminution est défavorable

- **Neurotransmetteurs**

- Dopamine
- Norépinéphrine

- **Hormones**

- Testostérone
- DHEA/DHEA-S
- Oestrogènes (femme)
- Cortisol (aigu)

L'augmentation de la dose ou de l'activité est défavorable; la diminution est favorable

- **Neurotransmetteurs**

- Sérotonine (5HT2)

- **Hormones**

- Prolactine
- Progestérone
- Oestrogènes (homme)
- Cortisol (chronique)

Médiateurs physiologiques du désir sexuel

L'augmentation de l'activité est favorable;

- Dopamine
- Norépinéphrine
- Testostérone
- Ocytocine
- Antagonisme alpha 2

L'augmentation de l'activité est défavorable;

- Sérotonine (5HT2)
- Prolactine
- Opiacés
- Bloqueurs Histamine 2
- GABA

Modes d'action des médicaments susceptibles de diminuer le désir sexuel

- Action générale sur le système nerveux central
- sédation ou dépression du SNC
(ex. : sédatifs, hypnotiques)
- Action directe sur les centres sexuels
- Ex. : narcotiques

Modes d'action des médicaments susceptibles de diminuer le désir sexuel

- Modification des neurotransmetteurs sexuels (SNC)
- potentialisation de l'activité sérotoninergique (ex.: ISRS)
- diminution de l'activité dopaminergique (ex.: ATC, phénothiazines)
- Altération des mécanismes endocriniens
- action anti-androgénique (ex.: cyprotérone)
- augmentation directe de la prolactine (ex.: cimétidine)

Médiateurs physiologiques de l'excitation sexuelle

L'augmentation de l'activité est favorable;

- **Médiateurs**

- Oxyde nitrique
- Équilibre Ach/NÉ
- VIP
- Dopamine
- Testostérone
- Ocytocine

L'augmentation de l'activité est défavorable;

- **Médiateurs**

- Bloqueurs de Histamine 2
- Bêtabloquants
- Opiacés
- GABA

Médiateurs physiologiques de l'orgasme

L'augmentation de l'activité est favorable;

- **Médiateurs**

- Norépinéphrine
- Dopamine
- Ocytocine

L'augmentation de l'activité est défavorable;

- **Médiateurs**

- Sérotonine
- Opiacés
- GABA

Prévalence des troubles sexuels induits par les médicaments

Facteurs influençant les résultats des recherches:

- Méthode et moment de l'évaluation
- Évaluation globale vs spécifique d'une phase de la fonction sexuelle
- Validité ou fiabilité de l'instrument

Prévalence des troubles sexuels induits par les médicaments

Facteurs influençant les résultats des recherches

- Dysfonction sexuelle préexistante
- Présence de facteurs de risque (âge, état de santé, relations interpersonnelles, abus de substances)
- Conditions médicales associées et/ou trouble psychiatrique
- Médications concomitantes et leurs doses

Principes généraux pour le diagnostic des dysfonctions sexuelles 2nd aux médicaments

- Manifestation des effets le plus souvent en début de traitement
- Effets 2nd sexuels souvent dépendants de la dose
- Durée des effets 2nd liée à plusieurs variables : prise régulière vs intermittente
- Les causes physiologiques disparaissent en général à l'arrêt du traitement

Médicaments et substances psychotropes pouvant nuire à la fonction sexuelle

- Drogues récréatives
- Antidépresseurs
- Anxiolytiques
- Neuroleptiques

Répercussions des drogues récréatives sur la fonction sexuelle

- | | |
|----------------------|--|
| • Nicotine | Facteur risque DÉ |
| • Marijuana | ↓ Libido usage chronique |
| • Alcool | DÉ usage chronique |
| • MDMA (ecstasy) | DÉ, délai orgasme, ↑ libido |
| • Cocaïne | ↑ Performance en aigu,
↓ libido et performance usage
chronique |
| • Amphétamine | ↑ Libido |
| • Héroïne, méthadone | ↓ Libido |

Question 2

- Lequel des antidépresseurs suivants est le moins susceptible de causer une dysfonction sexuelle?

- 1) Citalopram(Celexa)
- 2) Venlafaxine(Effexor)
- 3) Paroxétine (Paxil)
- 4) Mirtazapine(Remeron)

Médicaments psychotropes associés à des dysfonctions sexuelles

• Anti-dépresseurs

- ISRS
- Tricycliques
- IMAO
- Lithium

Alternatives

- Moclobémide ®Manerix
- Bupropion ®Wellbutrin
- Mirtazapine ®Remeron

• Anxiolytiques

- Benzodiazépines

- Buspirone ® Buspar

• Neuroleptiques typiques

Antidépresseurs: ISRS

- Mécanismes défavorables
 - Action centrale: ↓ dopamine et ↑ prolactine: désir hypoactif 2nd ~ 50%
 - Action périphérique: ↑ sérotonine (5HT2 et 3): inhibition de l'orgasme et ↓ sensibilité génitale
- DS ≥ 1 phase du cycle réponse sexuelle
- Trouble d'orgasme > trouble désir > trouble excitation > diminution de la sensibilité génitale

Modification de la médication

Un changement de la dose ou de la classe peut présenter des avantages marqués chez certains patients

De

À

Dépression

ISRS



Non ISRS

Antidépresseurs: Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéprine

- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéprine tel que venlafaxine (Effexor®):
 - Mécanisme d'action défavorable:
 - activation sérotoninergique supérieure à l'activation modérée de la NÉ
 - DS 2nd comparables aux ISRS, mais plus fréquentes qu'avec moclobémide (Manerix®) et mirtazapine (Remeron®) et bupropion SR (Wellbutrin)

Antidépresseurs: tricycliques et IMAO

- ATC tels que: Doxépine (Sinequan®); amitriptyline (Elavil®); clomipramine (Anafranil®)
- IMAO tel que phénelzine (Nardil®)
- Mécanismes d' action défavorables:
 - ↑ prolactine et sérotonine
 - ↓ activité bêta-adrénergique et cholinergique
- DS 2nd affectant les 3 phases réponse sexuelle
 - clomipramine: orgasme retardé chez la majorité des hommes et femmes

Agents psychotropes

- Lithium
 - Mécanisme d'action défavorable:
 - ↑ sérotonine, cortisol et GABA/benzodiazépine
 - ↓ testostérone et hormone thyroïdienne
 - Baisse de libido surtout 2nd
- Alternative – acide valproïque

Alternatives pour le traitement pharmacologique de la dépression

- Bupropion (Wellbutrin®)
 - Mécanisme favorable: Agoniste de la NÉ et de la dopamine
 - Potentiel de renverser les DS induites par d'autres classes d'antidépresseurs
 - L'ajout de 150 mg bid à un ISRS peut augmenter le désir de s'engager dans des AS et la fréquence sans toutefois améliorer les autres phases
 - Effets 2nd possibles:
 - Risque d'abaisser le seuil convulsif (lié à la dose)
 - Trouble du sommeil, irritabilité

Alternatives pour le traitement pharmacologique de la dépression

- Mirtazapine (Remeron®)
 - Agit sur la dopamine et la noradrénaline
 - Mécanisme favorable: antagoniste 5HT_{2A} et antagoniste alpha-2 central (NÉ)
 - Etudes sur renversement DS après substitution aux ISRS
 - Sédatif; peut entraîner un gain pondéral
- Moclobémide (Manerix®)
 - Inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase type A
 - Mécanisme favorable: ↑ de la NÉ et dopamine

Alternatives pour le traitement pharmacologique de la dépression

- Trazodone (Desyrel®)
 - Mécanismes favorables:
 - blocage de l'activité alpha1-adrénergique périphérique
 - Antagoniste puissant 5HT2 A
 - Augmentation de la libido rapportée chez les deux sexes
 - Selon méta-analyse: bénéfiques dans le Tx DÉ d'origine psychogène aux doses 150-200 vs 50 mg die
 - Risque de priapisme et d'érection nocturne prolongée

Cas clinique

- Rachelle, 28 ans, nouveau partenaire depuis 1 mois
- RC: anorgasmie et trouble de lubrification 2nd constatés depuis la prise de Paxil 20 mg die depuis 2mois pour trouble de panique avec éléments dépressifs
- Désir sexuel restauré depuis contrôle des éléments dépressifs
- Vos stratégies thérapeutiques ?

Stratégies pour contrer les effets 2nd sexuels associés aux antidépresseurs

- Attendre rémission spontanée
- Tenter de réduire la dose sans compromettre l'efficacité thérapeutique
- Prévoir l'activité sexuelle avant la prochaine dose
- Prescrire des congés pharmacologiques

Stratégies pour contrer les effets 2nd sexuels associés aux antidépresseurs

- Remplacer l'antidépresseur par un autre moins « sexotoxique »
- Ajouter un antidote tel que agoniste dopamine ou antagoniste 5HT₂
- Ajouter un autre agent tel que IPDE5

Antidotes pour les DS 2nd antidépresseurs

Agents	Posologie	Indications DS
Bupropion (Wellbutrin) Agoniste dopamine+NÉ	Prn 75-150 mg avant A.S.; 150 mg bid	Toutes les phases
Buspirone (Buspar) Agoniste partiel 5-HT1a	Plus de 30 mg die 15-45 mg die	Trouble désir, anorgasmie
Cyproheptadine (Périactin) Antagoniste 5-HT	Prn 4-12 mg avant A.S. ou 4-16 mg/die	Anorgasmie

Antidotes et autres agents utilisés pour les troubles sexuels associés aux antidépresseurs

Agents	Posologie	Indications DS
Méthylphénidate (Ritalin) Stimulant	Prn \geq 5 mg die ou 5-20mg/die	Toutes les phases
Mirtazapine (Remeron) Antagoniste 5-HT2 et 3	15-45 mg/die.	Trouble d'orgasme
Yohimbine Alpha 2 antagoniste adrénergique	5,4 à 10,8 prn avant AS ou 5 mg die	Toutes les phases
Gingko Biloba	60-240 mg die	Toutes les phases

Ajout de IPDE5 pour les troubles sexuels induits par les psychotropes

- Mécanisme favorable: faciliter la transmission de l'oxyde nitrique (ON)
- Efficacité Tx DÉ induite par les antidépresseurs et amélioration de la satisfaction sexuelle
- Amélioration des autres domaines chez l'homme: orgasme > désir?

Ajout de IPDE5 pour les troubles sexuels induits par les psychotropes

- Études chez les 2 sexes d'amélioration de DS induites par antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques
- Étude récente à double insu, avec répartition aléatoire sur l'ajout de Sildénafil (Viagra®) vs placebo pour les troubles sexuels induits par les IRS chez les femmes en pré-ménopause souffrant de dépression majeure en rémission
- Amélioration significative de la fonction sexuelle dans le groupe sildénafil vs placebo, capacité à atteindre orgasme, satisfaction orgasme

Anxiolytiques: Benzodiazépines

- Benzodiazépines telles que : Diazépam (Valium®); Lorazépam (Ativan®); Chlordiazépoxide (Librax®) et (Librium®)
 - Mécanismes d'action défavorables: inhibition système limbique
 - ↑ GABA et progestérone
 - ↓ testostérone et activité alpha-1-adrénergique
 - À fortes doses, possibilité de diminution de la libido et trouble d'orgasme

Anxiolytiques et dysfonctions sexuelles

Drogues	Dysfonction érectile	Éjaculation retardée	Dysfonction femme
Xanax	Probable	Oui	Oui
Librium	Inconnu	Oui	Délai orgasme
Rivotril	Probable	Oui	Délai orgasme
Tranxene	Inconnu	Oui	Délai orgasme
Valium	Probable	Oui	Oui
Ativan	Inconnu	Oui	Probable

Recommandations pour le traitement des effets 2nd sexuels induits par les anxiolytiques

- Réduire la dose
- Substitution autre benzodiazépine: buspirone (Buspar®)
 - Mécanisme action favorable:
 - Agoniste partiel 5HT1A
 - Agoniste des récepteurs D2 dopamine
 - Dose de 30 à 60 mg die peut renverser dysfonction sexuelle induite par ISRS
- Considérer essai IPDE5

Antipsychotiques typiques

- Neuroleptiques tels que Phénothiazines: Chlorpromazine (Thorazine®); trifluopérazine (Stelazine®)
- Butyrophénones tel que : Halopéridol (Haldol®)
- Mécanismes défavorables:
 - ↓ dopamine, testostérone et activité cholinergique
 - ↑ prolactine
 - Effet direct possible sur les centres régissant le désir sexuel
 - Trouble d'érection et inhibition de l'éjaculation et de l'orgasme

Antipsychotiques atypiques

- Antipsychotiques atypiques tels que: Risperidone (Risperdal®); Olanzapine (Zyprexa®); Clozapine (Clozaril®)
 - Mécanismes défavorables: blocage alpha-adrénergique; effets sur multiples récepteurs dopamine et sérotonine, surtout 5HT2A et 5HT2c
- Peu d'effet extrapyramidaux et élévation minime de la prolactine
- Risperidone: fréquence DS plus élevée qu'avec Olanzapine, associée à la dose et au degré d'élévation de la prolactine

Mécanismes d'inhibition des antipsychotiques sur la fonction sexuelle

Action	Libido	Érection	Orgasme	Éjaculation
Effets anticholinergiques		oui		
<i>Blocage dopaminergique</i>	oui		oui	
Blocage histaminergique	oui			
Blocage noradrénergique				oui
<i>Augmentation prolactine</i>	oui	oui		oui
Diminution testostérone	oui			

Recommandations pour les dysfonctions sexuelles induites par antipsychotiques

- Trouble d'éjaculation sous rispéridone (Risperdal®):
 - diminution du dosage ou substitution par olanzapine (Zyprexa®) ou Quétiapine (Seroquel®)
- Trouble du désir sexuel hypoactif ou DÉ associés à un antipsychotique typique:
 - substitution par antipsychotique atypique
- Ajouter Sildénafil (Viagra®) 50 à 100mg die prn ou autres IPDE5
- Si hyperprolactinémie 2nd:
 - Bromocriptine(Parlodel®) 2,5 à 25 mg die
 - Cabergoline .25 mg 2 fois/sem à .5mg 2 fois/sem

Antihypertenseurs et dysfonctions sexuelles

Question 3

- Lequel des antihypertenseurs suivants est le moins susceptible de causer de la DÉ?
- 1) Amlodipine
 - 2) Aténolol
 - 3) Hydrochlorothiazide
 - 4) Losartan

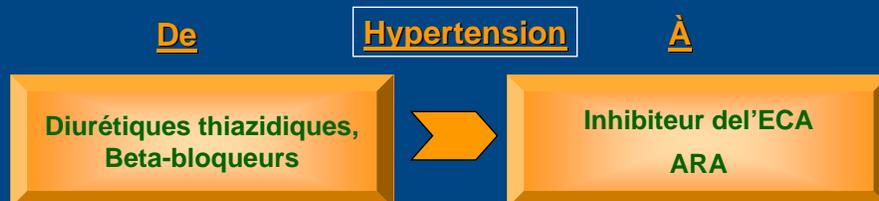
Cas Clinique

Antihypertenseurs et dysfonctions sexuelles

- Paul, 56 ans, nouvelle partenaire depuis 3 mois
- RC: dysfonction érectile secondaire globale notée depuis 3 mois
- Histoire: prise de aténolol (Ténormin®) 50 mg die en association avec diurétique thiazidique depuis 3 mois pour contrôler HTA diagnostiquée il y a 5 mois.
- Antihypertenseurs en cause ?
- Vos stratégies thérapeutiques?

Modification de la médication

Un changement de la dose ou de la classe peut présenter des avantages marqués chez certains patients



Antihypertenseurs et dysfonctions sexuelles

Catégories	Baisse du désir	DÉ	Mode d'action
Diurétiques :			
Hydrochlorothiazide (HydroDiuril ^{MD})	+	+	
Spironolactone (Aldactone ^{MD})	+	+	antiandrogénique
Alternatives			
(Lozide ^{MD} , Lasix ^{MD} , Dyazide ^{MD})	-	-	
Agents agissant sur SNC:			
Alphaméthylidopa (Aldomet ^{MD})	+	+	antagoniste dopamine

+ : présence; - : absence; ? : possibilité

Antihypertenseurs et dysfonctions sexuelles

Catégories	↓ désir	DÉ	Tr orgasme	Mode d' action
Bêtabloquants :				antiadrénergique
Propranolol (Inderal ®)	+	+	+	
Aténolol (Ténormin®)	-	+	-	
α 2 agonistes :				
Clonidine (Catapres ®)	+	+	+	↑activité alpha 2

Effets classes d' antihypertenseurs sur fonction érectile

Antihypertenseurs	Effets fonction érectile
Agents action centrale	Effet négatif +++
Diurétiques	Effet négatif ++
Bêtabloqueurs	Effet négatif +
Antagonistes Calciques	Neutre
ECA	Neutre
ARA	Effet positif
Alphabloquants	Effet positif

Autres médicaments

- Médication cardiovasculaire
- Antagonistes des récepteurs H 2
- Anticonvulsivants
- Agents endocriniens
- Agents cytotoxiques

Médication Cardiovasculaire et dysfonctions sexuelles

<u>Catégories</u>	<u>DS associées</u>	<u>mécanisme d'action</u>
-Digoxine (Lanoxin)	Désir ↓	traitement prolongé, ↑ œstrogènes et ↓ testostérone et LH
-Hypolipédiant : Clofibrate (Atromid) Gemfibrozil Simvastatine	Désir ↓ et DÉ	fatigue secondaire possible

Antagonistes des récepteurs H2

- Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine tels que:
 - Cimétidine (Tagamet^{MD})
 - Ranitidine (Zantac^{MD}) ?
- Mode d'action défavorable:
 - Activité antiandrogénique + ↑ prolactine et œstrogènes
- Alternatives:
 - Oméprazole (Losec^{MD}) et autres inhibiteurs de la pompe à protons; famotidine (Pepcid^{MD}); nizatidine (Axid^{MD})

Anticonvulsivants et corticostéroïdes

Catégories	Baisse du désir	Mode d'action
Anticonvulsivants :		
Carbamazépine (Tegreto ^{MD})	+	↓ DHEA-S et ↓ Testo libre
Phénytoïne (Dilantin ^{MD})	+	↑ prolactine & SHBG
Phénobarbital (barbiturique)	+	sédation
Alternative		
Acide valproïque (Depakene ^{MD})	-	aucun déséquilibre hormonal
Corticostéroïdes	+	testostérone : ↓

+ : présence; - : absence; ? : possibilité

Dysfonctions sexuelles associées aux Tx en urologie

Traitements	Effet sur l'érection	Effet sur l'orgasme
Hypertrophie Bénigne Prostate		
Doxazocin(Cardura)	Non	oui
Finastéride(Proscar)	20%	Retardé
Prazosin(Minipress)	Inconnu	20%
Tamsulosin(Flomax)	Non	10 à 26%
Terazosin(Hytrin)	Non	Oui

Analogues de LHRH, antiandrogènes, MSRE et Inhibiteur de la gonadotrophine

- Action antiandrogénique tels que cyprotérone, dépoprovera, kétoconazole : diminution probable de la libido
- Inhibiteur de la gonadotrophine (danazol) sur la libido ?
- Analogues LH-RH : diminution de la libido, DÉ, trouble orgasme et DS chez la femme probable
- Modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (MSRE): dyspareunie possible

Agents endocriniens en gynécologie

- Contraceptifs oraux: données conflictuelles, difficiles à interpréter mais baisse de libido possible
- Dépo-provera à hautes doses: baisse de libido 2nd en raison de l'interférence avec métabolisme testostérone
- Thérapie de remplacement hormonal:
 - médroxyprogestérone peut ↑ SHBG, ↓ testo libre, ↑ affect dépressif
 - oestrogènes voie transdermique: moins ↑ SHBG 2nd que voie per os

Répercussions des agents cytotoxiques sur la fonction sexuelle chez la femme

- Ménopause précoce et insuffisance ovarienne: très fréquentes
- Femmes néo sein suite Tx chimio vs sans Tx chimio:
 - 5.7 fois incidence de sécheresse vaginale
 - 3 fois plus de baisse du désir
 - 5.5 fois incidence de dyspareunie
 - 7.1 fois incidence trouble orgasme
- Tamoxifène et raloxifène:
 - Mécanisme anti-œstrogénique induit sx ménopause, dyspareunie fréquente

Répercussions des agents cytotoxiques sur la fonction sexuelle chez l'homme

- Exposition à des agents cytotoxiques: Trouble érectile et infertilité très fréquents
- Études hommes ayant reçu chimio haute dose pour leucémie ou lymphome avant de subir greffe de moelle
 - ~ 40% présentaient trouble de désir et DÉ suite à la chimiothérapie
- Méthotrexate: neurotoxicité avec DÉ associée

Points importants à retenir au plan clinique

- Importance de questionner la fonction sexuelle avant de débuter un traitement pharmacologique
- Discuter des effets du vieillissement , de la maladie et des traitements sur la fonction sexuelle
- Si dysfonction sexuelle préexistante ou si la fonction sexuelle revêt une grande importance, choisir un traitement au long cours aux effets moins « toxiques »

Points importants à retenir au plan clinique

- Le diagnostic d'un trouble sexuel induit par un traitement pharmacologique repose sur l'histoire sexuelle
- La mise en œuvre d'une stratégie appropriée favorise l'observance du traitement, l'atteinte des objectifs thérapeutiques et augmente la satisfaction du patient

Quant adresser le patient à une ressource appropriée pour une évaluation et /ou un traitement psychosexuel?

- Dysfonction primaire ou chronique
- Multiples dysfonctions
- Histoire d'abus actuel ou passé (sexuel, verbal, physique)
- Troubles psychologiques
- Relation maritale problématique
- Perte d'intimité émotionnelle et sexuelle au sein du couple

Quant adresser le patient à une ressource appropriée pour une évaluation et /ou un traitement à la fois d'ordre médical et psychosexuel?

- Selon votre niveau de confort
- Difficulté à reconnaître le rôle respectif des facteurs organiques et psychologiques
- Degré élevé de détresse vécue par le patient et son partenaire
- Pas de réponse au traitement

Quant adresser le patient à une ressource appropriée pour une évaluation et /ou un traitement à la fois d'ordre médical et psychosexuel?

- Bilan spécialisé ou complémentaire d'ordre médical et/ou psychosexuel souhaitable dans certains cas avant d'instaurer un traitement
- En association pour favoriser les chances de succès thérapeutiques
- Importance d'une étroite collaboration entre les divers intervenants

Références bibliographiques

Livres

Crenshaw, TL, Goldberg, J.P.: **Sexual pharmacology: Drugs that affect sexual function.** New-York, Norton and Co., New-York, 1996

Hallward A., Ellison J.M., **Antidepressants and Sexual Function.** Harcourt Health Communications, 2001

Kaplan, H.S.: **The sexual desire disorders.** Brunner/Mazel, 1995

Seagraves R.T., Balon R., **Sexual Pharmacology Fast Facts.** W.W.Norton&Company, NewYork.London, 2003

Références bibliographiques

Articles

Clayton A et al. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:62-67

Clayton A et al. *J Affect Disord* 2006; 91:27-32

De Rosa M. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:621-625

Doumas M et al. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006; vol 8 no5

Doumas M et al. *J Androl* 2006;27:469-477

Kennedy S. et al. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 276-281

Nurnberg G et al. *CNS Drugs* 2000; 13(5): 321-335

Nurnberg G et al. *Am J Psychiatry* 2001;158:1926-1928

Nurnberg G et al. *Journal of the American Medical Association* 2008; july 23/30

Rosen et al. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; Vol.19.no1

Salerian A.J. et al. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000;26:133-140

Shiri R. et al. *The Journal of Urology*. 2006; Vol.175,1812-1816

Worthington J.J. et al. *Drugs of Today* 2003; 39(11):887-896