

# **La Dysfonction Érectile d'origine médicamenteuse : mythe ou réalité ?**

63èmes Journées Internationales Francophones  
d'Angéiologie - Vendredi 21 Janvier 2011

Dr Gilbert Bou Jaoudé

CETPARP, 3 Rue Carolus, 59000 Lille, [boujaoude@orange.fr](mailto:boujaoude@orange.fr)

# La DE d'origine médicamenteuse

- **Souvent évoquée par les patients**
- **Longtemps sous-estimée et négligée**
- **De nos jours, parfois sur-estimée ?**
- **A rechercher et connaître car :**
  - **Altère la DQV**
  - **Facteur de non compliance aux traitements chroniques**
- **Sujet de controverse car difficile à évaluer**

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# La DE médicamenteuse : difficultés d'évaluation

- La majorité des médicaments suspectés sont prescrits pour des pathologies pouvant elles même être la cause de la DE
- La sous notification aux Centres de Pharmacovigilance (*Bagheri et al 2005*) de la DE comme effet secondaire des traitements due :
  - Difficultés pour le patient et le médecin d'évoquer le sujet
  - La difficulté pour un médecin de rapporter la survenue d'une DE à la prise d'un médicament quand co-existent d'autres facteurs de risque favorisant la DE
- La rareté des études sur ce sujet avec une méthodologie fiable (en double insu contre placebo ou même avec groupe témoin)...
- Le rôle de l'effet nocebo,

# La DE médicamenteuse : difficultés d'évaluation

- 96 hypertendus répartis en 3 groupes de 32, traités par Atelonol 50 mg/j, et évalués à 3 mois quant aux EI sexuels
  - Grpe 1 : pas information sur nature médicament
  - Grpe 2 : informés sur nature (Aténolol) mais pas sur EI
  - Grpe 3 : informés sur effets indésirables sexuels
  
- Prévalence des EI sexuels :
  - 3 % vs 16 % vs 31 %

# La DE médicamenteuse : difficultés d'évaluation

- Pour établir une relation cause-effet entre un trt et la DE, 3 conditions sont nécessaires (*International Consultation On Sexual Dysfunctions*) :
  - prévalence DE plus élevée dans la classe médicamenteuse suspectée (études contre placebo et tenant compte des fdr DE)
  - une prévalence plus élevée de la DE dans cette classe en comparaison aux autres médicaments ayant un effet thérapeutique similaire
  - un mécanisme physiopathologique crédible et si possible prouvé par les études expérimentales (modèle animal)

# La DE médicamenteuse : difficultés d'évaluation

- Historiquement, beaucoup de médicaments ont été incriminés dans la survenue de DE mais le plus souvent sur des données peu objectives
- La standardisation des méthodologies permet de nos jours de nous faire une idée plus précise
- Tenant compte de ces difficultés d'évaluation et des études objectives, nous pouvons dresser une liste des médicaments les plus incriminés dans la survenue d'une DE et en particulier : les médicaments à visée cardiovasculaires et les psychotropes.

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# Les anti -HTA

- Presque tous signalent la DE dans leur liste E.I.
- Mais les études objectives nous permettent de mieux connaître l'impact réel de chacune des classes sur la fonction érectile :
  - Les diurétiques
  - Les Beta bloqueurs
  - Agonistes alpha adrénergiques
  - Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
  - Les Inhibiteurs Calciques
  - Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

# Les anti -HTA : Diurétiques Thiazidiques

---

➤ Medical Research Council Working Party on Mild and Moderate Hypertension 1981: prévalence de la DE deux fois plus élevée sous bendrofluazide que dans le groupe propranolol

# Les anti –HTA : Diurétiques Thiazidiques

- Medical Research Council Working Party on Mild and Moderate Hypertension 1981: prévalence de la DE deux fois plus élevée sous bendrofluazide que dans le groupe propranolol
- Croog et al 1988 : adjonction d'un thiazidique à un traitement par propranolol ou IEC augmente la prévalence de DE

# Les anti –HTA : Diurétiques Thiazidiques

- Medical Research Council Working Party on Mild and Moderate Hypertension 1981: prévalence de la DE deux fois plus élevée sous bendrofluazide que dans le groupe propranolol
- Croog et al 1988 : adjonction d'un thiazidique à un traitement par propranolol ou IEC augmente la prévalence de DE
- Chang et al 1991 : ↗ significative de la prévalence de la DE sous dose élevée d'hydrochlorotiazide en comparaison placebo

# Les anti -HTA : Diurétiques Thiazidiques

---

- TOMHS (Treatment of Mild Hypertension) Grimm et al 1997 :
  - A 2 ans, prévalence DE sous thiazidique (même à dose faible) deux fois plus que sous placebo ou autre trt antiHTA

# Les anti –HTA : Diurétiques Thiazidiques

- TOMHS (Treatment of Mild Hypertension) Grimm et al 1997 :
  - A 2 ans, prévalence DE sous thiazidique (même à dose faible) deux fois plus que sous placebo ou autre trt antiHTA
  - Mais à 4 ans : prévalence quasi identique thiazidique et placebo (thiazidique ne serait pas la cause direct mais démasque une DE latente ?)

# Les anti-HTA : Diurétiques Non-Thiazidiques

- **Spironolactone** (effet anti-androgène) :
  - diminution désir sexuel
  - dysfonction érectile (jusque 30 % cas avec 400 mg/j)
  - gynécomastie (jusque 100 % avec 400 mg/j)
  
- Autres diurétiques Non-Thiazidiques (dont furosémide) :
  - rarement incriminés

# Les anti-HTA : Beta-Bloqueurs

- Derby et al 2001 (MMAS) : utilisation plus élevée des Beta B chez les patients avec DE
- Croog et al 1988 et MRCWPMMH 1981 : propranolol associé à une prévalence plus élevée DE en comparaison au placebo et IEC
- Grimm et al 1997 (TOMHS) Beta Bloqueurs Sélectifs (acebutolol): aucune différence en comparaison au placebo et IEC
- Franzen et al 2001 (Beta B sélectifs en prophylaxie angor) : pas de différence avec placebo

# Les anti-HTA : Beta-Bloqueurs

- Derby et al 2001 (MMAS) : utilisation plus élevée des Beta B chez les patients avec DE
- Croog et al 1988 et MRCWPMMH 1981 : propranolol associé à une prévalence plus élevée DE en comparaison au placebo et IEC
- Grimm et al 1997 (TOMHS) Beta Bloqueurs Sélectifs (acebutolol): aucune différence en comparaison au placebo et IEC
- Franzen et al 2001 (Beta B sélectifs en prophylaxie angor) : pas de différence avec placebo

*Globalement, les anciens Beta B non sélectifs sont associés à une augmentation prévalence DE contrairement aux Beta B sélectifs*

# Anti-HTA : Agonistes Alpha-adrénergiques

Hogan et al 1980 : augmentation significative de la DE sous clonidine

➤ Croog et al 1988 : idem pour la methyldopa

➤ Classiquement considérés comme « à risque » de DE

➤ Mais peu d'études objectives pour des arguments francs en faveur de cette hypothèse

# Les anti-HTA : IEC

➤ 3 études Croog et al 1988, Grimm et al 1997, Suzuki 1988 : aucune différence significative en comparaison au placebo

➤ *Donc, pas d'arguments pour un effet délétère des IEC sur fonction érectile*

# Les anti HTA : Inhibiteurs Calciques

- Grimm et al 1997 (TOMHS) : pas d'augmentation de la prévalence de la DE sous amlodipine en comparaison au placebo
- Cushman et al 1998 : idem pour le diltiazem, seul ou en association à un IEC
- Palmer et al 1990 : comparent verapamil et nifedipine sur QDV : aucun des deux n'avait un effet néfaste sur fonction sexuelle

# Les anti HTA : Inhibiteurs Calciques

- Grimm et al 1997 (TOMHS) : pas d'augmentation de la prévalence de la DE sous amlodipine en comparaison au placebo
- Cushman et al 1998 : idem pour le diltiazem, seul ou en association à un IEC
- Palmer et al 1990 : comparent verapamil et nifedipine sur QDV : aucun des deux n'avait un effet néfaste sur fonction sexuelle
- *Donc, pas d'arguments pour un effet délétère des Ca – sur fonction érectile*

# Les anti-HTA : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

- Listerri et al 2001 (losartan) :
  - aucun effet délétère sur la fonction érectile durant les 12 mois de traitement
  - Effet bénéfique sur une DE préexistante (à l'introduction du traitement)
- Khan et al 2002 : proposent les ARA II comme traitement préférentiel d'une HTA survenant chez un homme souffrant déjà d'une DE
- Intérêt en 1ère intention au stade précoce de l'HTA chez un patient ayant d'autres fdr de DE ? (*à ce stade de l'HTA l'introduction d'un traitement anti-HTA risque de diminuer la perfusion des organes génitaux, en diminuant la pression artérielle, et provoquer ainsi une DE jusque là « compensée »...*)

# Les anti-HTA : Conclusions

|  |  |  |
|--|--|--|
| <i>Arguments en faveur d'une relation cause à effet DE-Trt</i> |  |  |
| ➤ Diurétiques<br>Thiazidiques                                  |  |  |
| ➤ Béta Bloqueurs<br>Non-Sélectifs                              |  |  |

# Les anti-HTA : Conclusions

| <i>Arguments en faveur d'une relation cause à effet DE-Trt</i>                  | <i>Pas d'arguments en faveur d'une relation cause à effet DE-Trt</i>                   |  |
|---|--|--|
| <p>➤ Diurétiques<br/>Thiazidiques</p> <p>➤ Béta Bloqueurs<br/>Non-Sélectifs</p> | <p>➤ Beta1<br/>Bloqueurs<br/>Sélectifs</p> <p>➤ Alpha –</p> <p>➤ IEC</p> <p>➤ Ca -</p> |  |

# Les anti-HTA : Conclusions

| <i>Arguments en faveur d'une relation cause à effet DE-Trt</i>                  | <i>Pas d'arguments en faveur d'une relation cause à effet DE-Trt</i>                   | <i>Possible rôle bénéfique sur la fonction érectile</i> |
|---|--|---|
| <p>➤ Diurétiques<br/>Thiazidiques</p> <p>➤ Béta Bloqueurs<br/>Non-Sélectifs</p> | <p>➤ Beta1<br/>Bloqueurs<br/>Sélectifs</p> <p>➤ Alpha –</p> <p>➤ IEC</p> <p>➤ Ca -</p> | <p>➤ ARA II</p>   |

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# Autres médicaments cardio-vasculaires

## ➤ Digoxine

- Diminue la rigidité pénis (PEN) et réponse VSS en comparaison au placebo ( Gupta et al 1998)
- Impact négatif sur Intérêt Sexuel et probable association à une diminution de la testostérone plasmatique ( Neri et al 1987)

# Autres médicaments cardio-vasculaires

## ➤ Digoxine

- Diminue la rigidité pénis (PEN) et réponse VSS en comparaison au placebo ( Gupta et al 1998)
- Impact négatif sur Intérêt Sexuel et probable association à une diminution de la testostérone plasmatique ( Neri et al 1987)

## ➤ Statines et fibrates

- Bruckert et al 1996 : augmentation prévalence DE sous statines en comparaison placebo
- Do et al 2009 : association significative statine – DE
- Rizvi et al 2002 (revue systématique) : les statines et les fibrates sont associées de façon significative à une prévalence plus élevée de la DE

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# Les psychotropes

- Evaluation des E IIaires sexuels encore plus difficile :
  - profil psychologique des patients
  - E IIaires touchent Désir, Érection et Éjaculation (parfois non distingués dans les études et groupés sous Dysf Sex)
  - Impact sur désir sexuel peut être faussement interprété comme une DE
  
- Ces difficultés sont bien illustrées par l'étude de Aizenberg et al 1995 :
  - Patients dépressifs sans trt psychotropes : diminution désir sexuel
  - Patients traités : meilleur désir mais DE et Dyséjaculation

# Les Psychotropes : Antipsychotiques (NL)

- Haloperidol/flupenthixol : 40 à 70 % de Dysf Sex
- Risperidone : ↘ significative de la fonction érectile et du Désir
- Clozapine : impact moins marqué sur désir sexuel
- Thioridazine : Dyséjaculation (et peu de DE)
- En général :
  - les anciens (« typiques ») ont plus d'impact sexuel que les nouveaux (« atypiques »)
  - Leur impact sexuel varie selon affinité aux récepteurs (de DE à priapisme)
  - Parmi les mécanismes physiopath : **HyperProlactinémie**

# Les Psychotropes : Anxiolytiques

- Peu d'études
- Benzodiazépines semblent associées à une augmentation prévalence DE et Éjaculation Retardée (Ghadirian et al 1992)

# Les Psychotropes : Anxiolytiques

- Peu d'études
- Benzodiazépines semblent associées à une augmentation prévalence DE et Éjaculation Retardée (Ghadirian et al 1992)
- Buspirone et Bupropione:
  - pas d'impact négatif sur la fonction sexuelle (Coleman 2001)
  - Pourrait même contribuer à lutter contre les E IIaires sexuels des antidépresseurs en adjonction à ces derniers (Gitlin et al 2002)

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ Tricycliques et IMAO

➤ Plus de Dyséjaculation que de DE

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ Tricycliques et IMAO

➤ Plus de Dyséjaculation que de DE

## ➤ IRS (les plus prescrits)

➤ Jusqu'à 50 % utilisateurs ont un changement dans leur fonction sexuelle

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ **Tricycliques et IMAO**

➤ Plus de Dyséjaculation que de DE

## ➤ **IRS** (les plus prescrits)

➤ Jusqu'à 50 % utilisateurs ont un changement dans leur fonction sexuelle

➤ Effet surtout sur l'éjac (retard), puis baisse Désir, puis DE

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ Tricycliques et IMAO

- Plus de Dyséjaculation que de DE

## ➤ IRS (les plus prescrits)

- Jusqu'à 50 % utilisateurs ont un changement dans leur fonction sexuelle
- Effet surtout sur l'éjac (retard), puis baisse Désir, puis DE
- Impact sexuel difficile à évaluer pour chaque molécule, mais :
  - Paroxétine, Venlafaxine, Sertaline : impact nég élevé
  - Escitaloprame, fluvoxamine : impact moindre

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ Tricycliques et IMAO

- Plus de Dyséjaculation que de DE

## ➤ IRS (les plus prescrits)

- Jusqu'à 50 % utilisateurs ont un changement dans leur fonction sexuelle
- Effet surtout sur l'éjac (retard), puis baisse Désir, puis DE
- Impact sexuel difficile à évaluer pour chaque molécule, mais :
  - Paroxétine, Venlafaxine, Sertaline : impact nég élevé
  - Escitaloprame, fluvoxamine : impact moindre
- Effet sexuel : dose et durée dépendante

# Les Psychotropes : AntiDépresseurs

## ➤ Antagonistes 5HT2

➤ Mirtazapine , nefazodone : pas d'impact négatif sur fonction sexuelle, peut être même impact positif (Stancampiano et al 1994)

➤ Trazodone : priapisme (Ware 1994)

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- **Les Antiandrogènes**
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# Les AntiAndrogènes

## ➤ **Anti-Androgènes « classiques » :**

- progestatifs (Cyprotérone, Medroxyprogestérone)
- non stéroïdiens (Flutamide)
- agonistes de la LHRH

➤ Jusqu'à 70 % de baisse du Désir sexuel et 50 % de DE , y compris à faible dose (*Iversen 2000, Iversen 2001, Schroder 2000*)

➤ inhibiteurs 5 alpha reductase (Finasteride)

## ➤ **Anti-androgènes « masqués » :**

- spironolactone
- anti-H2 : Cimétidine, Ranitidine ? (Gwee 1986)
- surtout aux posologies élevées

# Les AntiAndrogènes : Finastéride (inhibiteur 5 $\alpha$ réductase)

## ➤ Hypertrophie Bénigne Prostate (5 mg/j)

➤ Impact significatif par rapport au placebo mais modéré sur DE et baisse du Désir Sexuel (Gormley 1992, Wessels 2003)

# Les AntiAndrogènes : Finastéride (inhibiteur 5 $\alpha$ réductase)

## ➤ Hypertrophie Bénigne Prostate (5 mg/j)

➤ Impact significatif par rapport au placebo mais modéré sur DE et baisse du Désir Sexuel (Gormley 1992, Wessels 2003)

## ➤ Alopécie (1 mg /j)

➤ Tosti et al 2001 : pas de différence incidence DE sous Finastéride ou placebo

➤ Mella et al 2010 :

➤ incidence significativement plus élevée de la DE sous finastéride en comparaison au placebo, mais légère

➤ Taux d'arrêt du traitement suite aux E I sexuels identique finastéride et placebo

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# Les Anti-Epileptiques

- Peu de données objectives
- Classiquement ↑ fréquence Dysf Sexuelle
- La plupart ont un effet inducteur enzymatique (Modifient taux circulants stéroïdes et SHBG) et effet serotoninergique (Harden 2008, Zelena 2007)
- Etudes avec groupe témoin suggèrent un réel impact négatif sur fonction sexuelle de la phénytoïne et la carbamazépine mais pas de la lamotrigine (Morrell et al 2005, Herzog et al 2005)

# Retroviraux et Chimiothérapie

## ➤ Retroviraux

- Impact négatif réel surtout pour les Inhibiteurs Protéase
- Impact max pour le rotonavir, Indinavir et min pour Nevirapine (Colson 2002)

## ➤ Chimiothérapie

- Près de 50 % des patients rapportent une dysfonction sexuelle sous chimiothérapie (*Chapman 1982 : Hodgkin, James 1984 : Lymphosarcome, Siimes 1986 : leucémie*)

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- **CAT en pratique quotidienne**
- Conclusions

# DE d'origine médicamenteuse : CAT en pratique quotidienne

- Le diagnostic d'une DE iatrogène est souvent difficile
  - Surtout si le patient n'a pas été interrogé sur sa fonction sexuelle avant l'introduction du traitement
- En pratique, Deux questions se posent :
  - Y a-t-il une relation possible de cause à effet entre le médicament suspecté et la DE ?
  - Si oui, quelle attitude thérapeutique adoptée ?

# DE d'origine médicamenteuse : CAT en pratique quotidienne

*Y a-t-il une relation possible de cause à effet entre le médicament suspecté et la DE ?*

- Connaissances des molécules et leur effets indésirables sexuels
- Surtout tenir compte de la chronologie :
  - Dates de début DE et introduction du Trt (ou augmentation posologie)
  - Dates de début DE et évènement clinique ayant nécessité introduction du trt et pouvant être la cause de DE (ex; déséquilibre diabète, progression patho vasculaire...)
- Tenir compte des autres causes possibles de la DE (souvent la pathologie pour laquelle le traitement est prescrit !)

# DE d'origine médicamenteuse : CAT en pratique quotidienne

*Si oui, quelle attitude thérapeutique adoptée ?*

- Informer patient origine souvent multifactorielle de la DE
- Modifier posologie, la molécule ou classe médicamenteuse :
  - Possible et utile quand DE signalée rapidement par patient
  - Sans prendre le risque de déséquilibrer patho chronique sous-jacente
- Pour AD :
  - adjonction Buspirone/Bupropione (non confirmée)
  - « Drug-Holiday » (we) : pas de données objectives
- **Recours possible aux trt pro-érectiles (IPDE5 ou IIC) +++**

# PLAN

- DE d'origine médicamenteuse : difficultés d'évaluation
- Les médicaments à visée cardio-vasculaires
  - Les anti-HTA
  - Autres médicaments cardio-vasculaires
- Les psychotropes
- Les Antiandrogènes
- Autres médicaments à impact négatif sur l'érection
- CAT en pratique quotidienne
- Conclusions

# DE d'origine médicamenteuse : Conclusions

- Difficile à évaluer
- Concerne surtout deux classes médicamenteuses parmi les plus prescrites en France : anti-HTA et AD
- Anti-HTA : les plus néfastes pour la fonction érectile sont les thiazidiques et beta bloqueurs non sélectifs. Les ARA II pourraient avoir un impact positif (à confirmer)
- AD et surtout les IRS : impact négatif fréquent surtout sur l'éjaculation, le désir mais aussi l'érection; dose et durée dépendant
- Autres médicaments à impact négatif potentiel sur fonction érectile: digoxine, hypolipémiants, antiépileptique, antiandrogène (particularité finastéride), antiretroviraux, chimiothérapie...

# DE d'origine médicamenteuse : Conclusions

- En pratique quotidienne, la chronologie de la survenue de la DE et introduction du trt est importante pour le diagnostic d'une DE médicamenteuse
- Lorsque le traitement ne peut pas être modifié, l'utilisation des IPDE5 ou IIC est un recours possible et efficace
- En tout cas, il est important d'informer le patient, à chaque fois que cela est possible et/ou nécessaire, du risque de survenue d'une DE iatrogène et de l'intérêt de le signaler afin de bénéficier d'un traitement adapté. Cette information et prise en charge de la DE d'origine médicamenteuse est justifiée par :
  - l'impact négatif de la DE sur QDV (déjà altérée par maladie)
  - Et surtout le risque, parfois grave voire vital, d'une interruption brutale du traitement à l'initiative du patient

# La Dysfonction Érectile d'origine médicamenteuse : mythe ou réalité ?

63èmes Journées Internationales Francophones  
d'Angéiologie - Vendredi 21 Janvier 2011

Dr Gilbert Bou Jaoudé

CETPARP, 3 Rue Carolus, 59000 Lille, boujaoude@orange.fr