

Anti-dépresseurs ISRS: Un risque pour la fertilité masculine ?



Dr Pierre DESVAUX
Dr Florence BOITRELLE
Paris.

Définir l'éjaculation prématurée



- L'éjaculation prématurée est un dysfonctionnement sexuel masculin caractérisée par une éjaculation, qui toujours ou presque toujours, se produit avant ou dans la minute environ après la pénétration vaginale. L'homme est dans **l'incapacité de retarder l'éjaculation** sur toutes ou presque toutes les pénétrations vaginales, avec des conséquences négatives personnelles comme la détresse, la frustration ou les deux et l'évitement de l'intimité sexuelle.

L'éjaculation prématurée "vraie"



- ❑ Il existe vraisemblablement une vulnérabilité biologique (1)
- ❑ Renforcée par le sentiment d'échec et l'absence de confiance en soi vis-à-vis de ce problème
- ❑ Doublement renforcée par la situation de conflit que cela engendre souvent, facteur de stress qui a un rôle renforçateur sur le symptôme





- ❑ Les antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) sont aujourd'hui couramment utilisés dans le traitement de l'Ejaculation Précoce (EP)
- ❑ Particulièrement de sa forme primaire, avec un effet souvent favorable de prolongation du délai de l'éjaculation intravaginale (IELT).
- ❑ Cette utilisation est cependant hors AMM, puisque l'indication officielle de cette classe de médicaments est limitée à différentes pathologies psychiatriques et tout particulièrement à la dépression majeure.

IRS et perturbation du sperme : Nouvelle alerte sanitaire ?

- Certains Auteurs ont rapportés une altération de la qualité du sperme avec la prise concomittante d'IRS

 - L' alerte semble inquiétante
 - car touchant une population jeune en bonne santé
 - Dont l'incidence de l' EP est fréquente
 - La prescription d'IRS fréquente
 - L'EP n'est pas une maladie, mais plus un problème de qualité de vie
 - Prescription Hors AMM
 - Survenant après plusieurs "affaires" sanitaires
-

La prescription hors AMM en 2012

- ❑ L'absence pour le sujet d'alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou ATU (autorisation temporaire d'utilisation).
- ❑ Une recommandation temporaire d'utilisation doit avoir été au moins établie par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) **OU**
- ❑ le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

- ❑ Le patient doit être informé de:
 - l'absence d'AMM du médicament,
 - l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée,
 - les risques encourus, les contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament,
 - les conditions de prise en charge par l'assurance maladie.



- Deux publications : Safarinejad et coll. (2008) et Tanrikut et coll (2010) ont rapporté des cas d'altération du spermogramme chez des sujets traités par IRS.
- Elles ont conduit Koyuncu et coll (2011) à étudier de façon prospective les effets de l'Escitalopram, antidépresseur IRS fréquemment utilisé pour traiter l'EP, chez des hommes jeunes avec EP primaire.

(1)Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol* 2008; 180: 2124–2128.

(2)Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010; 94: 1021–1026.

(3)Koyuncu HH, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas N, Sarica K. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res* 2011; 23: 257–261.

Dépression, IRS et sperme Safarinejad 2008

- ❑ Hommes dépressifs recevant des IRS depuis plus de 6 mois
- ❑ Altération de tous les paramètres du sperme (numération, mobilité et morphologie)
- ❑ Associée à des altérations significatives de l'ADN spermatique
- ❑ Ces anomalies se renforçaient avec la prolongation du traitement, ce qui a amené l'auteur à suggérer que des facteurs neuro-endocriniens (contrôle hypothalamo-hypophysaire de la spermatogénèse) pouvaient également intervenir dans les traitements à long terme.

Spermiologie. Nouvelle normes OMS 2010

■ Etude du sperme (Nouvelles normales : OMS (WHO) 2010)

	paramètres analysés	Valeurs normales (seuil)
■ Numération	Volume spermatique	sup. à 1,5 ml
	Numération / ml.	sup. à 15 millions
■ Mobilité	Numération par éjaculat	sup. à 40 millions
	Mobilité Totale	sup. à 40 %
	Mobilité progressive	sup. à 32 %
■ Morphologie	Vitalité (sp.vivants)	sup. à 58 %
	Formes typiques selon class. de Kruger	sup. à 4 % ou plus
■ Divers	pH spermatique (alcalinité)	sup. à 7,2
	Leucocytes (peroxydase +)	inf. à 1million par ml.
	Mar-test (auto Ac anti Spermatozoïdes)	inf. à 50 %

■ Biochimie du sperme

paramètres analysés	Valeurs normales ou minimales
Alpha-glucosidase	sup. ou = à 20 mU ou plus / éjaculat
Zinc	sup. ou = à 2,4 micromoles / éjaculat
Ac.citrique	sup. ou = à 52 micromoles / éjaculat
Phosphatase acide	sup. ou = à 200 U ou plus / éjaculat
Fructose	sup. ou = à 13 micromoles / éjaculat

Dépression, IRS et sperme Safarinejad 2008

- ❑ Dans cette étude, la concentration et la mobilité spermatiques sont plus faibles que chez les contrôles
- ❑ mais sont complètement normales si on se base sur les normes OMS de 2010.
- ❑ Même chose pour la morphologie.
- ❑ **Fragmentation de l'ADN plus élevée dans les spermatozoïdes de dépressifs sous IRS.**
- ❑ La fragmentation de l'ADN est corrélée on le sait à la vitalité du spermatozoïde et à sa morphologie.
- ❑ Dans cette étude, aucun marqueur de vitalité spermatique n'est utilisé en même temps que la fragmentation.
- ❑ ça veut dire que les spermatozoïdes ne sont peut être pas fragmentés mais tout simplement morts



Dépression, IRS et sperme Safarinejad 2008

- Difficile de comparer une population de dépressifs avec une population d'hommes sains
 - Nombre de fumeurs ? → ça augmente la fragmentation de l'ADN
 - Ont-ils autant d'éjaculations ? Un turn over régulier joue sur la vitalité spermatique et donc sur la fragmentation de l'ADN
 - Finalement, n'a-t-on pas comparé l'activité sexuelle de patients dépressifs par rapport à un groupe d'hommes sains ?



IRS et sperme in vitro Kumar 2006

- **Hypothèse:**
 - L'activité spermicide de certaines substances serait liée à leur liaison au groupe Sulphydryl de la membrane spermatique.
 - La Paroxetine, l'un des IRS les plus puissants, se lie au transporteur de la sérotonine en interagissant avec le groupe Sulphydryl.
- Kumar et coll ont étudiés dès 2006 les effets du mélange de différents IRS (Paroxetine, Sertraline et Escitalopram) à des éjaculats humains.
- Le contact avec chacune de ces molécules entraînait une diminution de la mobilité et de la viabilité des spermatozoïdes, suggérant une action spermicide de ces IRS, probablement corrélée à leur interaction avec les membranes internes des mitochondries.

IRS et sperme in vitro Kumar 2006

- Dilution de l'IRS avec de l'eau distillée, ajout d' une goutte de sperme et centrifugation 10 secondes
- 100% de spermatos immobiles.
- **Problème:** c'est que même sans IRS, l'eau distillée donne 100% de spermatos immobiles.
- l'eau distillée immobilise après quelques secondes le spermato car ça joue sur sa membrane plasmique,
- on s'en sert comme fixateur de spermatozoides !
- Conclusion : étude qui ne prouve rien sur l'effet spermicide des IRS.



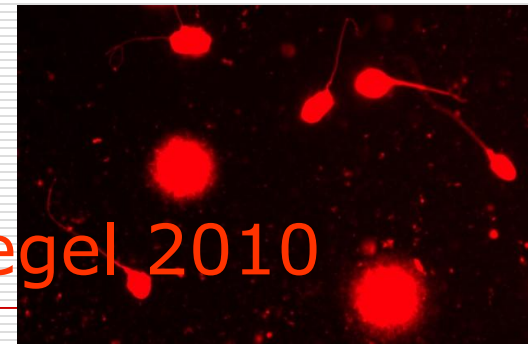
IRS, dépression et OA spermie Tanrikut et Schlegel 2007

- ❑ Tanrikut et Schlegel ont rapporté deux cas d'oligo-asthénospermie chez des hommes sous IRS (Escitalopram et Sertraline)
- ❑ Depuis plus de 6 mois pour dépression, chez qui ils ont observé une amélioration importante des paramètres du sperme dans les quelques semaines suivant l'arrêt des IRS.
- ❑ Tenant compte des résultats obtenus in vitro par les auteurs précédents (Kumar), ils ont interprété cette altération rapide suivie d'une récupération également rapide des paramètres du sperme comme un effet des IRS sur le transport du sperme, plutôt que sur la spermatogénèse dont le cycle complet s'étend en effet sur dix semaines

IRS, dépression et OA spermie Tanrikut et Schlegel 2007

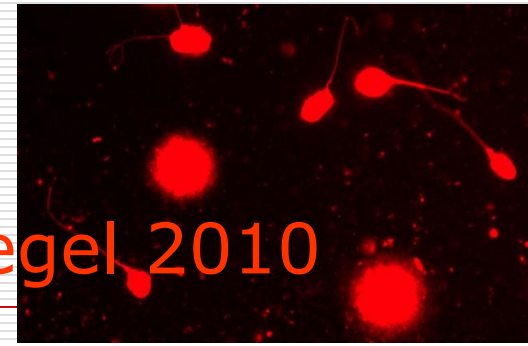
- Deux patients dépressifs, l'un d'entre prenait l'IRS depuis 5 ans, pour l'autre ce n'est pas précisé.
- L'analyse de sperme retrouve une immobilité totale des spermatozoïdes (+ une diminution du nombre pour 1 des patients) avec retour à la normale 2 à 3 mois après arrêt de l'antidépresseur.
- Rien n'est précisé sur les conditions du recueil de sperme sous IRS
 - Une mobilité à 0 ou 1% c'est très rare, délai d'abstinence trop long?
 - Quid de la vitalité spermatique ? Abaissée si abstinence
 - Reprise de l'activité sexuelle ?
 - Récupération qualité du sperme à 1 et 2 mois ++

Etude prospective Tanrikut et Schlegel 2010



- ❑ Ces données ont amené Tanrikut et coll à réaliser une première étude prospective chez 35 hommes sains
- ❑ Sperme étudié avant et après 5 semaines de prise de Paroxétine.
- ❑ De nouveau des taux de fragmentation élevés de l'ADN ont été détectés
- ❑ mais cette fois sans modification significative des autres paramètres du sperme.
- ❑ Ceci viendrait renforcer l'hypothèse d'une altération du transport des spermatozoïdes susceptible d'altérer l'ADN spermatique, plutôt que d'une perturbation de la spermatogénèse elle-même, puisque celle-ci n'avait probablement pas eu le temps de se dérouler complètement en cinq semaines, le cycle complet de la spermatogénèse s'étalant sur environ 70 jours.

Etude prospective Tanrikut et Schlegel 2010



- Aucune différence dans les paramètres spermatiques avant/après IRS.
- On a même une tendance à une plus grande concentration de spermatozoos sous IRS.
- Il y a une augmentation de la fragmentation après 4 semaines de traitement IRS.
 - La fragmentation monte à 30% : elle ne dépasse pas le seuil normal admis qui est de 30%.
 - La vitalité des spermatozoos à ADN fragmenté n'est pas évaluée
 - on aurait aussi aimé savoir si à l'arrêt des IRS, la fragmentation diminuait.

EP, étude observationnelle **Koyuncu 2011**

- ❑ Etude observationnelle sans groupe témoin.
- ❑ 25 hommes âgés en moyenne de 32.8 ans, répondant aux critères de définition de l'EP primaire élaborés par l'International Society for Sexual Medicine (ISSM)
- ❑ L'examen clinique, comme les dosages hormonaux étaient normaux
- ❑ Traitement de 3 mois par 10 mg/jour d'Escitalopram.
- ❑ Ils ont rempli le Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) avant traitement puis après 1 et 3 mois de traitement.
- ❑ Un spermogramme a été fait avant traitement
- ❑ Spermogramme après 1 et 3 mois de traitement.
- ❑ Enfin l'IELT a été mesuré à l'aide d'un chronomètre tout au long de l'étude.



EP, étude observationnelle Koyuncu 2011



- Les scores du PEDT ont diminué
- IELTs ont augmenté de façon significative après 1 et 3 mois d'Escitalopram
- De façon plus importante après 3 mois, avec un IELT moyen à 313 secondes contre 56 en base, objectivant une amélioration de l'EP.
- Les paramètres du sperme, qui étaient normaux au départ, ne furent pas modifiés de façon significative après un mois de traitement.
- Il existait par contre une altération significative de chacun d'entre eux après 3 mois :
 - concentration moyenne 26 millions de spermatozoïdes/ 68 millions en base
 - mobilité 23 % contre 58 % en base
 - morphologie normale 7 % contre 19 % en base.
 - Au 3ème mois, 56 % des hommes présentaient une oligospermie, 52 % une asthénospermie et 100 % une tératospermie.

Les hypothèses envisageables (1)

- L'activité spermicide de certaines substances serait liée à leur liaison au groupe Sulfhydryl de la membrane spermatique.
 - Or on sait que la Paroxétine, l'un des IRS les plus puissants, se lie au transporteur de la sérotonine en interagissant avec le groupe Sulfhydryl.
 - Effets sur la fragmentation de l'ADN dans un temps inférieur à un cycle complet de la spermatogénèse (de l'ordre de 74 jours) suggère une action sur le transport des spermatozoïdes
-

Les hypothèses envisageables (2)

- La possible augmentation des effets délétères avec la prolongation du traitement par IRS laisse envisager également un mécanisme neuro-endocrinien:
 - Les IRS augmentent modérément la prolactine:
 - Inhibition de la dopamine qui réduit physiologiquement la libération de la Prl.
 - La prolactine inhibe quant à elle la libération de la LH-RH par l'hypothalamus
 - diminution de la sécrétion des gonadotrophines qui contribuent toutes deux à la spermatogénèse
-

En conclusion (1)

- ❑ Malgré l'imperfection de certaines études, il existe des éléments troublants
 - ❑ Cette donnée doit être présente à l'esprit chez les prescripteurs, particulièrement lorsque cela est hors AMM
 - ❑ Il n'existe pas de données concernant cet aspect et l'utilisation de la dapoxétine
 - ❑ On peut imaginer que l'effet, s'il existe vraiment, serait plus limité par la prise discontinue d'une molécule à demie vie courte
-

En conclusion (2)

- L'impact des IRS semble plutôt être sur la qualité du noyau (fragmentation de l'ADN)
 - Les effets semblent réversibles, même après 5 ans de prise d'IRS
 - Nécessité de refaire d'autres études:
 - Doses employées (EP/Dépression)
 - Comme utilisateurs d' IRS : EP et non des dépressifs!
 - Délai d'abstinence de 2 à 5 jours
 - 2 spermogrammes à 3 mois intervalle avant IRS
 - 2 spermogrammes après quelques semaines d' IRS puis quelques mois
-

Ne pas perdre espoir...

