



Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et sexualité

11^{ème} congrès de l'ANP3SM- 12/06/2013

Xavier Preud'homme, MD – Duke University
xavier.preudhomme@duke.edu

Xavier Preud'homme, MD

Financial/Affiliations Disclosure

- 1) Small 2011 CFAR grant investigating the feasibility of CBT treatment of insomnia in PLWHA - **PI**
- 2) NIDDK – sponsored
Investigation of nocturia in OAB, nocturnal polyuria, insomnia & healthy controls - **Sub-investigator**
- 3) **ATTENTION: Discussion de médicaments dans des indications non approuvées par le FDA ni l'EMA**

Objectifs

- Epidémiologie et études difficiles
- Lier le retard d'orgasme ou l'anorgasmie à la sérotonine
 - => au point de pas être un effet secondaire
- Montrer que les trois phases de la sexualité sont liées:
 - => Que la sérotonine interagit avec la dopamine
 - => Que certains ISRS inhibent la *Nitric Oxide Synthetase*

The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France

[Curr Med Res Opin.](#)2003;19(2):114-24

- 35% de dysfonctionnement sexuels reportés spontanément contre 69% après interview spécifique
- 71% de dysfonctionnement sexuels sous traitement antidépresseur contre 65% sans
- Intensité majeure des dysfonctionnements sexuels avec 21.4 sur l'Echelle d'Arizona d'Expérience Sexuelle (maximum 25)

The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France

[Curr Med Res Opin.](#)2003;19(2):114-24

- La tianeptine présentait la moindre incidence contre les antidépresseurs tricycliques et les ISRS
- Prise en charge dans 42% des cas par attente d'une résolution spontanée
- Dans 39% remplacement de l'antidépresseur par un autre
- « Drug holiday » ou traitements adjonctifs rarement proposés

Généralités *versus* Cas spécifiques

- Minimisation des reports spontanés
- Etudes sont difficiles à causes du peu d'échelles psychométriques
- Effets différents pour les hommes et les femmes
- Interactions des maladies psychiatriques et médicales, et de leurs traitements, sur la sexualité
- Interactions des dysfonctionnements sexuels sur les maladies psychiatriques
- Toutes molécules ne sont pas semblables!

J Clin Psychiatry 2003;64[suppl 10]:5–10

Table 2. Prevalence of SRI-Associated Erectile Dysfunction

Study	Men, N	Type of Study	SRI Used	Overall Sexual Dysfunction, %	ED, %
Ashton et al, 1997 ¹⁸	167	Retrospective	Fluoxetine Paroxetine Sertraline Venlafaxine	23.4	10
Jacobsen, 1992 ¹⁹	160	Prospective	Fluoxetine	34	
Montejo-Gonzalez et al, 1997 ²⁰	152	Prospective	Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Sertraline	58 (14) ^a	16 9.5 34 16
Fava et al, 1998 ²²	63	Double-blind, placebo-controlled	Paroxetine Fluoxetine	25 7	
Labbate et al, 1998 ²¹	12	Prospective	Fluoxetine Sertraline Paroxetine	ND	58/38 ^b
Clayton et al, 2002 ²³	183	Cross-sectional, observational	Citalopram Venlafaxine Sertraline Paroxetine Fluoxetine Bupropion Overall	30 30 27 27 24 7 24	ND

^aNumber in parentheses indicates percentage of patients reporting sexual dysfunction/ED without prompting.

^b58% and 38% of patients had decreased erection scores after 1 and 2 months of SRI therapy, respectively.

Abbreviations: ED = erectile dysfunction, ND = not determined, SRI = serotonin reuptake inhibitor.

SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients [J Sex Marital](#)

[Ther.](#) 1997;23(3):176-94.

- 192 femmes & 152 hommes âgés de 39.6 /- 11.4 ans
- Dysfonctionnement sexuel le plus fréquent: retard d'orgasme ou anorgasmie 30 à 40%
- Paroxétine provoquait le plus de dysfonctionnement
- 24.5%: tolérance du dysfonctionnement sexuel
- 81.4%: sans amélioration après 6 mois
- Amélioration significative de dysfonctionnement sexuel après diminution de la dose ou retrait du traitement ISRS
- Amélioration après remplacement par moclobémide ou amineptine

Paroxétine comme traitement de l'éjaculation précoce

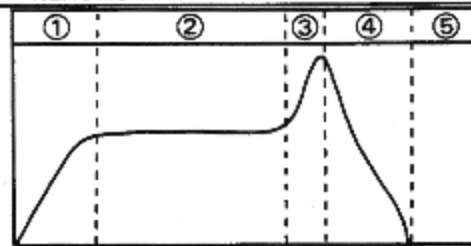
- Double-blind placebo-RCT AJP 1994; 151(9):1377-9
- 20 mg de paroxétine pour la 1^{ère} semaine puis 40 mg par jour
- Patients et partenaires interrogés séparément
- Amélioration significative pour la paroxétine par rapport au placebo

Les trois phases de la réaction sexuelle

- Libido
- Excitation
- Orgasme

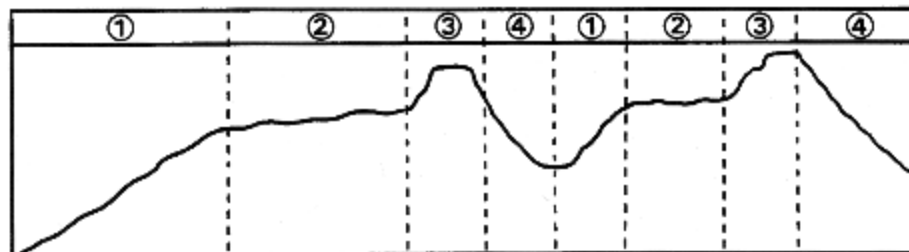
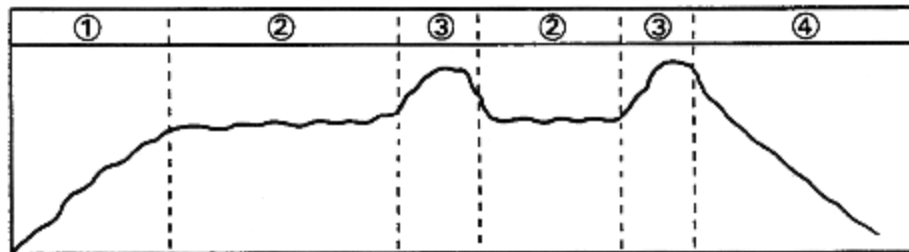
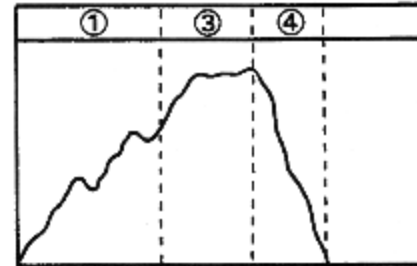
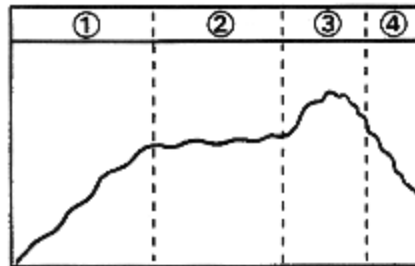
MODELE HABITUEL DU DEROULEMENT DES REACTIONS SEXUELLES MASCULINES

- ① -EXCITATION :
érection
- ② -PLATEAU :
maintien de
l'érection
- ③ -EJACULATION
ORGASME



- ④ -RESOLUTION :
détumescence
- ⑤ - Début de la
phase
réfractaire

VARIATIONS DES REACTIONS SEXUELLES FEMINIINES



- ① - EXCITATION : Tumescence des formations érectiles, transsudation, dilatation vaginale.
- ② - PLATEAU : Maintien de l'excitation.
- ③ - ORGASME.
- ④ - RESOLUTION.

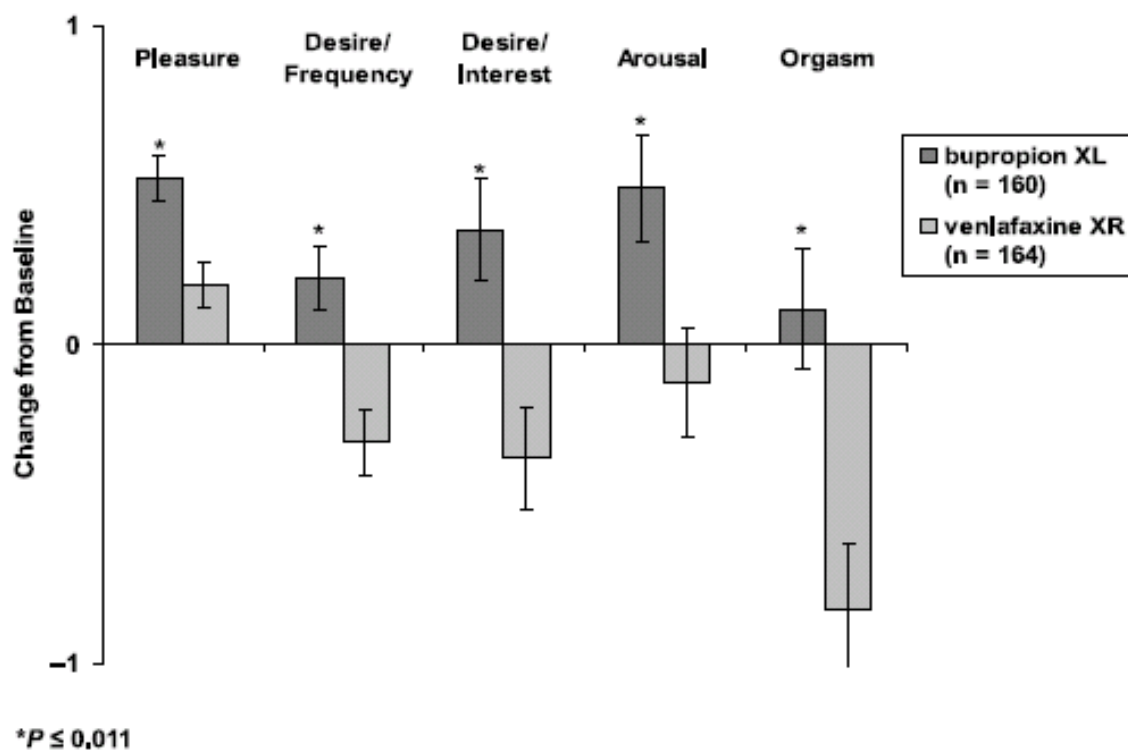


FIGURE 2. Change in Sexual Functioning Questionnaire. Subject completed subscale mean change scores ± SEs, average of weeks 5, 6, 9, and 12 (MMRM).

Libido

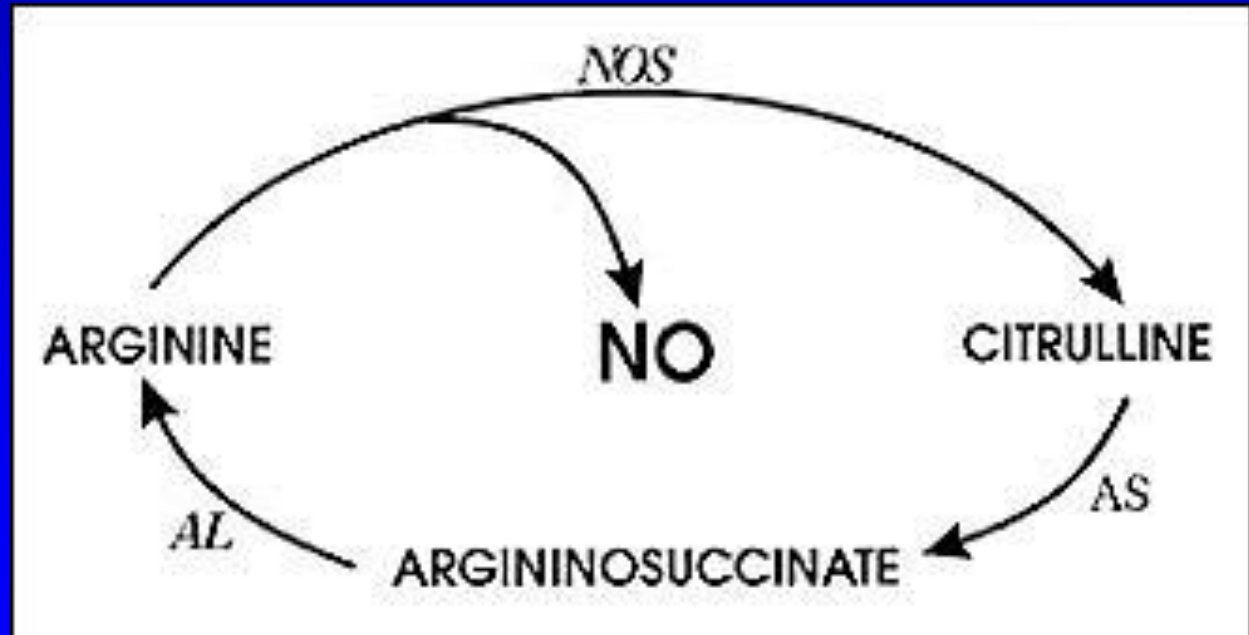
- Libido – Désir – sex DRIVE
Quel neurotransmetteur?
- Quel neurotransmetteur a une influence négative sur le désir sexuel?
- Dopamine: en particulier dans le système mésolombique (*Reward system*)
- Prolactine

Excitation

- Chez l'homme: érection
- Chez la femme: lubrification & dilatation vaginale
- L'acétylcholine et l'oxide nitrique
- N.B. Sommeil paradoxal (*REM sleep*)
- Effets anticholinergiques sont nombreux mais abordent rarement la sexualité !

Nitric Oxide Synthetase (NOS)

- NOS libère à partir de l'arginine de l'oxide nitrique (NO)
- Cycle:



Nitric Oxide (NO)

- L'oxide nitrique (NO) se lie au site ferrique de la guanylyl cyclase (GC)
- La GC active le 2nd messenger cGMP
- La cGMP relaxe les muscles non-striés
=> arrivée du sang dans les corps caverneux
=> tumescence des formations érectiles

NO et NOS sont importants

- Action de la cGMP est terminée par une enzyme:
Phosphodiesterase
- PDE type V est dans le pénis
- Exemple du sildenafil (Viagra)
- **Effet différentiel des ISRS sur la NOS => paroxétine**
- NB: 40% des hommes dans la quarantaine ont des troubles érectiles; 5% sont impotents
- NB: prostaglandine E1 fonctionne aussi (alprostadil)

Résumé des effets des neurotransmetteurs sur la sexualité humaine

	Libido	Excitation	Orgasme
+	DA	ACh NO	NA anti-5HT
-	PRL	NOS inhib. Antichol.	5HT

Résumé des antidotes par catégorie de neurotransmetteurs*

Libido	Excitation	Orgasme
Dopamine	Ach / NO	NA/anti-5HT
Bupropion Amantadine ^{100 mg/d} Pemoline Amphetamine	Betanechol 10-40 mg prn L-arginine Apomorphine Nitroglycérine Inhibiteurs de la PDE-5 m-CPP (Métabolite du trazodone/néfazodone)	Yohimbine ^{2.7-16.2 mg 2-4 h prn} Cyproheptadine ^{2-16 mg 1-2 h prn}

*Beaucoup de solutions naturopathiques ne sont pas reprises ici

Conclusions

- Parler de la sexualité avec nos patients (même déprimés) et surtout de les informer quand on leur prescrit un ISRS.
- Retard d'orgasme / l'anorgasmie sont fréquents et indubitablement liés à la sérotonine et donc aux ISRS.
- Cet effet ne s'améliore pas: il faut donc diminuer la dose ou interrompre le traitement, ou envisager son remplacement par un autre type d'antidépresseur – bupropion, mirtazapine, tianeptine, nefazodone, moclobémide etc. (sous surveillance adéquate)
- Par effet de cascade, d'autres phases de la sexualité peuvent être impliquées.
- De tous les ISRS, la paroxétine occasionne le plus de problèmes vu l'accumulation de son impact sur la sérotonine, ses effets relatifs anticholinergiques et son inhibition de la NOS