HAL
open science

Troubles sexuels chez les patients schizophrènes : rôle du tabac et de la prolactine. Revue systématique et étude sur la côte d'opale

Richard Bernat

To cite this version:

Richard Bernat. Troubles sexuels chez les patients schizophrènes : rôle du tabac et de la prolactine. Revue systématique et étude sur la côte d'opale. Psychiatrie et santé mentale. 2019. dumas-02485425

HAL Id: dumas-02485425

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02485425v1

Submitted on 20 Feb 2020

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019 N° de thèse : 2019-144

TROUBLES SEXUELS CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES : ROLE DU TABAC ET DE LA PROLACTINE. REVUE SYSTEMATIQUE ET ETUDE SUR LA COTE D'OPALE.

Thèse présentée et soutenue publiquement le

09 octobre 2019

Pour obtenir le diplôme d'État de

Docteur en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Psychiatrie

Par

Monsieur BERNAT Richard

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILE

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Psychiatrie Adultes

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Par votre accompagnement, votre encadrement, et votre pédagogie, vous m'avez permis de mener à bien ce travail. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédopsychiatrie)
Coordonnateur du DES de psychiatrie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie très sincèrement pour vos précieux enseignements qui ont contribué à ma formation professionnelle. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle "Autonomie"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

Chef de clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux

Psychiatrie Adultes

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je t'en remercie très sincèrement, pour tes conseils et ton aide précieuse.

REMERCIEMENTS

Au docteur François Dupriez pour son aide précieuse, son soutien et sa bienveillance,
Aux équipes du CHAM pour leur gentillesse et leur aide dans la collecte des données,

A l'ensemble des praticiens et des équipes rencontrés au cours de mon internat,
Aux médecins qui ont contribué à ma formation durant toutes ces années,
A mes co-internes,

A Marc et Samir, pour notre amitié et notre complicité,

A ma famille, mes parents, pour leur compréhension et leur soutien infaillible,

A mes amis et à tous ceux qui me sont chers,

Aux docteurs Charles Alamowitch et Franck Martin, tous deux disparus, sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui…

LISTE DES ABREVATIONS

HAS : Haute Autorité de Santé

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

MeSH : Medical Subject Headings

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

PRSexDQSalsex : Pyschotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire

CSFQ-14 : Changes in Sexual Functioning questionnaire - short form

UKU : Udvalg for Kliniske Undersøgelser

SFQ : Sexual Functioning Questionnaire

ASEX : Arizona Sexual Experience Scale

NSFQ : Nagoya Sexual Function Questionnaire

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

PSLAI : Prolactin Sparing Long-Acting Injectable

PRLAI : Prolactin Rising Long-Acting Injectable

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders

Table des matières

1. INTRODUCTION 9

2. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE 12

2.1. Objectifs 12

2.2. Matériel et méthodes 12

2.2.1. Recherche bibliographique 12

2.2.2. Types de publications retenues 14

2.2.3. Sélection des articles 14

2.3. Résultats 15

2.3.1. Bibliométrie 15

2.3.2. Prévalence des troubles sexuels 17

2.3.3. Prévalence de l'hyperprolactinémie 17

2.3.4. Prolactinémies comparées en fonction des traitements antipsychotiques 18

2.3.5. Hyperprolactinémie et troubles sexuels 19

2.3.6. Données comparées en fonction du sexe 20

2.3.7. Prise en charge thérapeutique : intérêt de l'aripiprazole 20

2.3.8. Rôle du tabac 31

2.4. Discussion 31

2.4.1. Limites 33

2.4.2. Implications cliniques 35

2.4.3. Perspectives d'avenir 35

3. ETUDE DESCRIPTIVE SUR LA CÔTE D'OPALE 37

3.1. Objectifs 37

3.2. Matériel et Méthodes 37

3.2.1. Patients 37

3.2.2. Critères d'inclusion 38

3.2.3. Critères d'exclusion 38

3.2.4. Outils 38

3.2.4.1. Données sociodémographiques et cliniques 38

3.2.4.2. Test de Fagerström simplifié en deux questions (Heaviness of Smoking Index) ... 39

3.2.4.3. Echelle d'effets secondaires Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) 39

3.2.4.4. Psychometric Properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) 39

3.2.5. Procédures 40

3.2.5.1. Autorisations 40

3.2.5.2. Analyses statistiques 40

3.3. Résultats 41
3.4. Discussion 44
3.4.1. Limites 45
3.4.2. Perspectives 46
4. CONCLUSIONS 47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 48
ANNEXES 52
Annexe 1 - Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales 52
Annexe 2 - Abstract de poster soumis au Congrès Français de Psychiatrie 53
Annexe 3 - Test de Fagerström simplifié en deux questions 54
Annexe 4 - Evaluation des effets indésirables sexuels à partir des items correspondants de l'échelle d'effets secondaires UKU 55
Annexe 5 - Traduction française utilisée du PRSexDQ-SALSEX 56
Annexe 6 - Formulaire de consentement patient 57
RESUME 58

1. INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie fréquente dont la prévalence en population générale est d'environ 1%, selon la HAS (1). Elle se caractérise par un ensemble de manifestations cliniques qui peuvent impacter différents champs de la vie du patient (cognitif, émotionnel, comportemental, ou encore social). La prévalence des troubles sexuels chez les patients schizophrènes est élevée, qu'ils soient de sexe masculin ou féminin, et fréquemment sous-estimée par les professionnels de santé (2). Des études (3) utilisant des entretiens structurés ou des questionnaires d'auto-évaluation ont montré que jusqu'à 60% des patients sous antipsychotiques pouvaient être atteints de dysfonctions sexuelles.

En dépit d'une prise en compte améliorée de la sexualité dans la qualité de vie, les publications concernant ce domaine restent peu nombreuses. La qualité de vie sexuelle des patients schizophrènes fait cependant l'objet d'un intérêt croissant dans la presse universitaire (4). L'Organisation Mondiale de la Santé définit la santé sexuelle comme étant « un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité. Elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence. »

Bien que le fonctionnement sexuel puisse être affecté par différents facteurs (que ce soient les symptômes mêmes de la maladie psychotique ou les comorbidités somatiques et psychiatriques), il est bien établi que les médicaments psychotropes, parmi lesquels les antipsychotiques, provoquent souvent un dysfonctionnement sexuel (4, 5). En altérant la qualité de vie des patients, les troubles engendrent une diminution de l'observance du traitement avec un risque de rechute clinique (6 – 8), l'activité et la satisfaction sexuelles contribuant de manière importante à la qualité de vie globale (9, 10). Les troubles sexuels peuvent concerner : l'érection, la lubrification vaginale, l'orgasme, la libido, l'éjaculation rétrograde ou l'anéjaculation, l'excitation sexuelle ou encore la satisfaction sexuelle globale (5).

Peu de revues récentes traitent, d'un point de vue clinique, les différents aspects de cette problématique. Ils sont aussi divers que la relation entre la schizophrénie et la dysfonction

sexuelle, les aspects psychosociaux du fonctionnement sexuel, ou le retentissement des troubles sexuels induits par les antipsychotiques tel que pesé par les patients et les médecins. Il peut s'agir également de la prévalence et des différents types d'effets secondaires sexuels induits par les antipsychotiques, des mécanismes qui peuvent être impliqués, mais aussi des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de ces effets secondaires sexuels. De Boer *et al.* (4) ont publié en 2015 une revue interrogeant ces éléments. Schmidt *et al.* (5) ont publié en 2012 une revue systématique de la littérature évaluant différentes stratégies pour traiter les troubles sexuels induits par le traitement antipsychotique. Montejo *et al.* (11) ont publié en 2016 une revue systématique qui se focalisait sur les effets et la détection de l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques.

Les stratégies pharmacologiques suggérées dans ces études consistaient, plus particulièrement, en la réduction de la dose du traitement antipsychotique en cours ou le relais de celui-ci par un « antipsychotique épargneur de prolactine » (traduction littérale de l'anglais *prolactin sparing antipsychotic*) (4). Plusieurs publications sur ce sujet ont montré des fréquences élevées de troubles sexuels pour la rispéridone et les antipsychotiques classiques, et des fréquences plus faibles pour la clozapine, la quétiapine ou l'aripiprazole (6, 12). De par leur action anti-dopaminergique, les antipsychotiques augmentaient les taux plasmatiques de prolactine. Cette hyperprolactinémie iatrogène pouvait entrainer chez la femme une aménorrhée/galactorrhée ainsi qu'une baisse du désir, et chez l'homme une baisse du désir et une incapacité érectile (13). Des études (14) ont montré que la concentration sérique de prolactine était normale chez des patients atteints de schizophrénie non traités comparativement à des patients atteints de schizophrénie traités. Dans ce contexte, les taux sériques accrus de prolactine retrouvés chez des patients atteints et traités ont été imputés aux effets des médicaments et non aux effets sous-jacents de la maladie (14).

Parmi les comorbidités fréquemment décrites chez les patients schizophrènes, on retrouve les addictions (15). Or, il est aujourd'hui admis qu'une consommation chronique d'alcool et de drogues peut avoir des effets délétères sur la fonction sexuelle (16). Une étude récente en population générale (17) a révélé que le tabagisme, fréquent chez les patients schizophrènes (18), était associé de manière significative aux difficultés sexuelles, avec un effet-dose, notamment chez les gros fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour (troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'orgasme). Quant aux fumeuses, elles étaient, de manière

significative, beaucoup plus susceptibles de ne pas trouver le sexe agréable, et d'être incapables d'atteindre l'orgasme, y compris dans le cadre d'un tabagisme léger.

Ces résultats concordaient avec des études antérieures (19) qui ont montré que le tabac augmentait le risque de maladie cardiovasculaire par ses effets délétères sur l'endothélium au niveau microvasculaire, avec un risque de voir apparaître une dysfonction érectile chez un fumeur actif ou un ancien fumeur 1,5 fois supérieur à un non-fumeur. Choi *et al.* (20) ont montré dans un échantillon de 900 patientes non ménopausées, en population générale, que la dépendance à la nicotine (évaluée par le Test de Fagerström simplifié en deux questions) était associée à un risque plus élevé de troubles sexuels chez les femmes non ménopausées (troubles évalués par le *Female Sexual Function Index* FSFI, dont les différents items portaient sur le désir, l'excitation, la lubrification vaginale, l'orgasme, le plaisir et la douleur).

Certains auteurs (14) ont avancé l'hypothèse que la consommation de tabac, en modifiant le métabolisme des antipsychotiques (par interaction avec le système des cytochromes P450) pouvait nécessiter l'augmentation des posologies d'antipsychotiques, majorant les risques d'effets secondaires, y compris sexuels. Il existe néanmoins peu de publications disponibles sur ce sujet.

Notre travail s'est ainsi articulé autour de deux axes pour traiter ces problématiques : une revue systématique de la littérature puis une étude descriptive. Les objectifs, modalités et résultats de chacun de ces deux axes ont été décrits et discutés dans leurs chapitres respectifs.

2. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE - Troubles sexuels chez les patients schizophrènes : rôle du tabac et de la prolactine

2.1. Objectifs

L'objectif principal était d'effectuer une revue systématique de la littérature, afin d'évaluer quelles pouvaient être les évolutions depuis la revue narrative de la littérature de de Boer *et al.*, (4) ainsi que les revues systématiques de la littérature de Schmidt *et al.* (5), de Montejo *et al.* (11) et autres publications récentes sur le sujet. Les objectifs secondaires étaient d'explorer en particulier le rôle de la prolactine et du tabagisme dans la survenue de troubles sexuels chez les patients souffrant de schizophrénie.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Recherche bibliographique

Puisque les dernières revues de la littérature effectuées sur le sujet ont analysé les données disponibles jusqu'en 2015 (de Boer *et al.* (4), Schmidt *et al.* (5), Montejo *et al.* (11)), nous avons réalisé une revue de la littérature depuis cette date, explorant la base de données PubMed. L'algorithme de recherche initial a été développé pour PubMed à partir de mots-clés MeSH via le Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales (outil du Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française - CiSMeF). Les termes « schizophrenia », « antipsychotic », « sexual », « prolactin », « smoking », « tobacco », « nicotine » ont été systématiquement recherchés dans tous les champs (Annexe 1).

Cet algorithme pour PubMed a ensuite été complété par des recherches sur Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library (base de données référence en termes d'Evidence Base Medicine et réputée pour son exhaustivité) et Clinical Trials. Les termes « schizophrenia », « antipsychotic », « prolactin », « sexual », « smoking », « tobacco », « nicotine » y ont systématiquement été recherchés. Ce travail a été complété par une recherche manuelle, y compris de la littérature grise. Les publications centrées sur les enfants et les adolescents ont été exclues. L'inclusion des articles a pris fin le 29 août 2019.

Algorithme de recherche développé pour PubMed

((("antipsychotic agents"[MH] OR ("antipsychotic agents"[TW] OR "antipsychotic effect"[TW] OR "agents, major tranquilizing"[TW] OR "Effects, Antipsychotic"[TW] OR"antipsychotic drugs"[TW] OR "neuroleptic drugs"[TW] OR "tranquilizers, major"[TW] OR "drugs, neuroleptic"[TW] OR "major tranquillizing agents"[TW] OR "agents, antipsychotic"[TW] OR "major tranquilizers"[TW] OR "agents, neuroleptic"[TW] OR "drugs, antipsychotic"[TW] OR "agents, major tranquillizing"[TW] OR "Antipsychotic Effects"[TW] OR "neuroleptic agents"[TW] OR "tranquillizing agents, major"[TW] OR "Effect, Antipsychotic"[TW] OR "neuroleptics"[TW] OR "tranquilizing agents, major"[TW] OR "antipsychotics"[TW] OR "major tranquilizing agents"[TW] OR "Anti-psychotic agent (product)"[TW] OR "Neuroleptic drug, NOS"[TW] OR "Neuroleptic"[TW] OR "Antipsychotic drug"[TW] OR "Anti-psychotic agent, NOS"[TW] OR "Anti-psychotic agent (substance)"[TW] OR "Anti-psychotic agent"[TW] OR "Neuroleptic drug"[TW] OR "Antipsychotic Agent"[TW] OR "Neuroleptic poisoning (disorder)"[TW] OR "Neuroleptic poisoning"[TW] OR "Poisoning by anti-psychotic agent"[TW]))) AND ("schizophrenia"[MH] OR ("schizophrenia"[TW] OR "disorder, schizophrenic"[TW] OR "schizophrenic disorders"[TW] OR "dementia praecox"[TW] OR "schizophrenic disorder"[TW] OR "disorders, schizophrenic"[TW] OR "schizophrenias"[TW] OR "Schizophrenia, unspecified"[TW] OR "schizophrenia, nos"[TW] OR "SCZD"[TW] OR "Schizophrenia (disorder)"[TW] OR "Schizophrenia NOS"[TW] OR "Schizophrenic disorders (disorder)"[TW] OR "unspecified schizophrenia"[TW] OR "unspecified schizophrenia, unspecified state"[TW]))) AND ("prolactin"[MH] OR ("prolactin"[TW] OR "mammotropic hormone, pituitary"[TW] OR "mammotropin"[TW] OR "hormone, pituitary mammotropic"[TW] OR "hormone, pituitary lactogenic"[TW] OR "pituitary mammotropic hormone"[TW] OR "lactogenic hormone, pituitary"[TW] OR "9002-62-4"[RN] OR "prl (prolactin)"[TW] OR "pituitary lactogenic hormone"[TW] OR "Lactogenic hormone"[TW] OR "Prolactin (substance)"[TW] OR "Prl - Prolactin"[TW]))) AND ("sexual dysfunction, physiological"[MH] OR ("sexual dysfunction, physiological"[TW] OR "physiological sexual dysfunctions"[TW] OR "sex disorders"[TW] OR "physiological sexual disorder"[TW] OR "physiological sexual dysfunction"[TW] OR "sexual disorder, physiological"[TW] OR "sexual dysfunctions, physiological"[TW] OR "sexual disorders, physiological"[TW] OR "physiological sexual disorders"[TW])) OR (((("schizophrenia"[MH] OR ("schizophrenia"[TW] OR "disorder, schizophrenic"[TW] OR "schizophrenic disorders"[TW] OR "dementia praecox"[TW] OR "schizophrenic disorder"[TW] OR "disorders, schizophrenic"[TW] OR "schizophrenias"[TW] OR "Schizophrenia, unspecified"[TW] OR "schizophrenia, nos"[TW] OR "SCZD"[TW] OR "Schizophrenia (disorder)"[TW] OR "Schizophrenia NOS"[TW] OR "Schizophrenic disorders (disorder)"[TW] OR "unspecified schizophrenia"[TW] OR "unspecified schizophrenia, unspecified state"[TW]))) AND ("antipsychotic agents"[MH] OR ("antipsychotic agents"[TW] OR "antipsychotic effect"[TW] OR "agents, major tranquilizing"[TW] OR "Effects, Antipsychotic"[TW] OR "antipsychotic drugs"[TW] OR "neuroleptic drugs"[TW] OR "tranquilizers, major"[TW] OR "drugs, neuroleptic"[TW] OR "major tranquillizing agents"[TW] OR "agents, antipsychotic"[TW] OR "major tranquilizers"[TW] OR "agents, neuroleptic"[TW] OR "drugs, antipsychotic"[TW] OR "agents, major tranquillizing"[TW] OR "Antipsychotic Effects"[TW] OR "neuroleptic agents"[TW] OR "tranquillizing agents, major"[TW] OR "Effect, Antipsychotic"[TW] OR "neuroleptics"[TW] OR "tranquilizing agents, major"[TW] OR "antipsychotics"[TW] OR "major tranquilizing

agents"[TW] OR "Anti-psychotic agent (product)"[TW] OR "Neuroleptic drug, NOS"[TW] OR "Neuroleptic"[TW] OR "Antipsychotic drug"[TW] OR "Anti-psychotic agent, NOS"[TW] OR "Anti-psychotic agent (substance)"[TW] OR "Anti-psychotic agent"[TW] OR "Neuroleptic drug"[TW] OR "Antipsychotic Agent"[TW] OR "Neuroleptic poisoning (disorder)"[TW] OR "Neuroleptic poisoning"[TW] OR "Poisoning by anti-psychotic agent"[TW]))) AND ("sexual dysfunction, physiological"[MH] OR ("sexual dysfunction, physiological"[TW] OR "physiological sexual dysfunctions"[TW] OR "sex disorders"[TW] OR "physiological sexual disorder"[TW] OR "physiological sexual dysfunction"[TW] OR "sexual disorder, physiological"[TW] OR "sexual dysfunctions, physiological"[TW] OR "sexual disorders, physiological"[TW] OR "physiological sexual disorders"[TW]))) AND ("Tobacco Smoking"[MH] OR ("Tobacco Smoking"[TW] OR "Smoking, Tobacco"[TW])))

2.2.2. Types de publications retenues

Aucune sélection a priori n'a été faite quant aux types de publications, compte-tenu du peu de ressources disponibles concernant les rôles du tabac et de la prolactine dans les troubles sexuels des personnes atteintes de maladie mentale et plus particulièrement des patients schizophrènes adultes. Les publications sélectionnées ont été classées dans deux catégories :

- études observationnelles transversales
- études interventionnelles (randomisées et non randomisées)

2.2.3. Sélection des articles

Une première sélection a été réalisée sur la lecture des abstracts issus des moteurs de recherche. A l'issue de la première sélection, les doublons ont été écartés. Les articles ainsi sélectionnés ont été lus en intégralité. Ceux qui n'avaient aucun contenu pertinent, qui n'étudiaient pas directement le rôle du tabac ou de la prolactine sur les troubles sexuels dans des populations de patients schizophrènes adultes, ou dont la langue de publication était autre que le Français ou l'Anglais on été écartés. La méthodologie PRISMA a été respectée.

2.3. Résultats

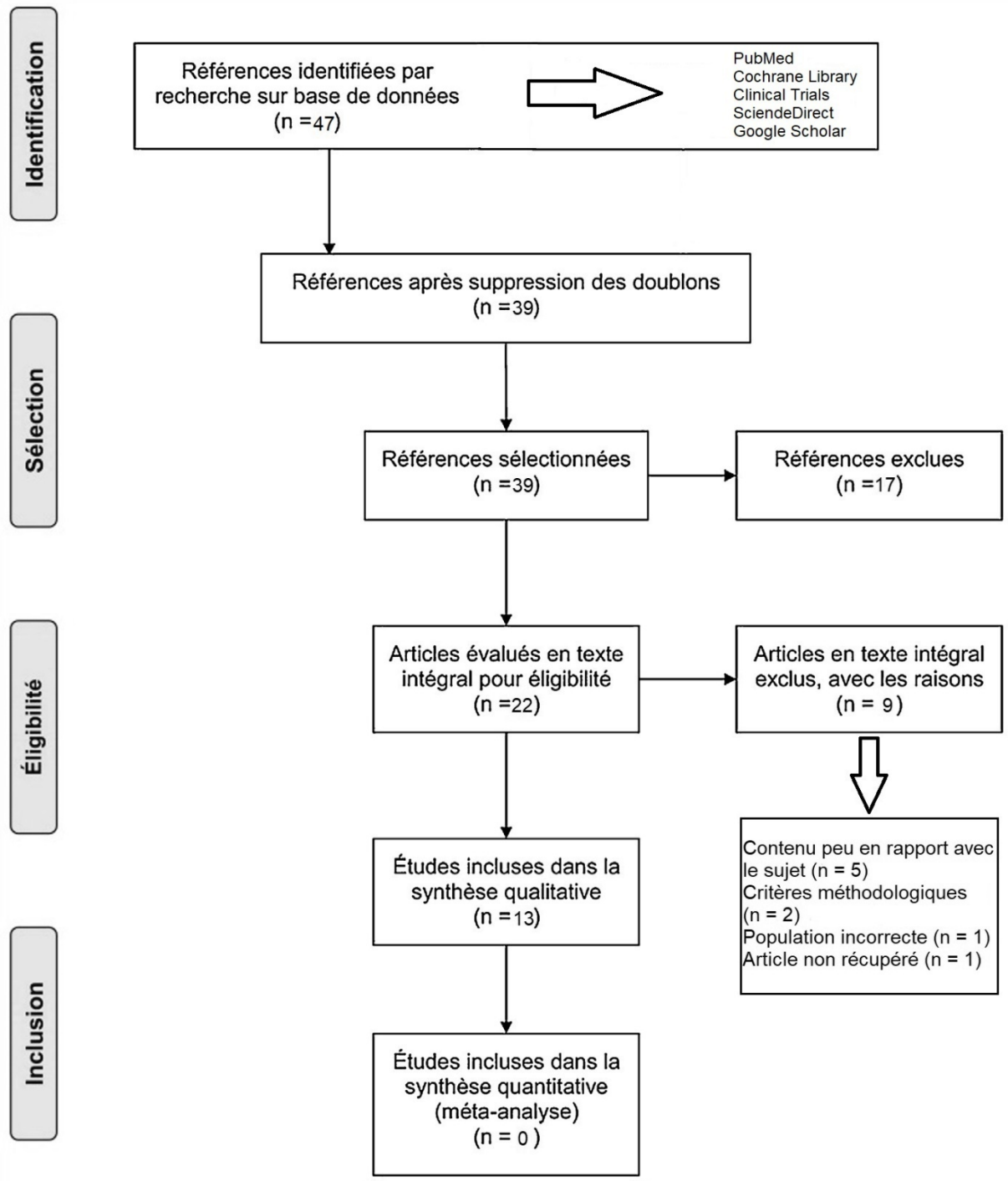
2.3.1. Bibliométrie

Lors de la recherche initiale 47 titres ont été obtenus. A l'issue de cette recherche, 8 doublons ont été écartés, soit 39 publications sélectionnées.

Après lecture des titres et abstracts, nous avons exclu 17 références et gardé 22 articles. Après lecture des textes intégraux, 9 articles ont été écartés :
- contenu pertinent insuffisant
- population incorrecte
- critères méthodologiques (pas d'échelle d'évaluation standardisée, échantillon de 2 patients)
- article non récupéré

13 publications ont finalement été incluses. Parmi celles-ci, 6 étaient des études observationnelles transversales, et 5 des études interventionnelles (randomisées ou non randomisées dont 1 en double aveugle) (Figure 1).

Figure 1. Diagramme de flux représentant le processus de sélection des articles, d'après la traduction française de la méthodologie PRISMA 2009 (21)



2.3.2. Prévalence des troubles sexuels

- Les études ont retrouvé une prévalence élevée des troubles sexuels, avec néanmoins une variabilité dans les résultats. Ils étaient évalués systématiquement avec des questions précises, chez des patients schizophrènes recevant des antipsychotiques.
- **Gausai *et al.* (2019)** (22) ont observé sur un échantillon de 82 patients hommes âgés de 18 à 50 ans, traités par rispéridone et/ou olanzapine, avec l'échelle Pyschotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQSalsex), la présence de troubles sexuels chez les trois quarts des participants. Parmi ceux souffrant de dysfonction sexuelle, 42,7% présentaient des troubles sexuels modérés, 28% des troubles sexuels légers et 4,9% des troubles sexuels graves (Tableau 1).
- **Kirino (2017)** (23) a retrouvé sur un échantillon de 87 patients, hommes et femmes, âgés de 17 à 60 ans, avec un questionnaire original conçu pour l'étude (évaluant les troubles de l'érection, de l'éjaculation, de la libido), la présence de troubles sexuels chez près de la moitié des participants (Tableau 1).
- **Rubio-Abadal *et al.* (2016)** (24) ont retrouvé sur un échantillon de 101 patients, hommes et femmes, âgés de 18 à 55 ans, avec l'échelle Changes in Sexual Functioning Questionnaire - short form (CSFQ-14), la présence de troubles sexuels chez plus des deux tiers des participants (Tableau 1).
- **Kumar *et al.* (2015)** (25) ont retrouvé, sur un échantillon de 103 patients hommes de 18 à 50 ans, avec les échelles Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) et Sexual Functioning Questionnaire (SFQ), la présence de troubles sexuels chez plus des trois quarts des participants traités par rispéridone et chez moins de la moitié de ceux sous clozapine ou olanzapine ($p < 0,01$). Cette étude a inclus 30 patients témoins afin de définir les valeurs seuil des troubles sexuels (Tableau 1).

2.3.3. Prévalence de l'hyperprolactinémie

- Malgré une certaine variabilité dans les résultats selon les études, la prévalence de l'hyperprolactinémie dans des populations de patients schizophrènes recevant un traitement antipsychotique était également élevée.
- **Rubio-Abadal *et al.* (2016)** (24) ont retrouvé, sur un échantillon de 101 patients, hommes et femmes, âgés de 18 à 55 ans, une hyperprolactinémie dans plus de deux

tiers des cas (Tableau 1). L'hyperprolactinémie était définie ainsi : taux sérique de prolactine supérieur à 456 mUI/L chez la femme et supérieur à 318 mUI/L chez l'homme.

- **Zhang *et al.* (2018)** (26) ont retrouvé, sur un échantillon de 118 patients, hommes et femmes, âgés de 18 à 57 ans, traités par antipsychotiques atypiques (clozapine, rispéridone, olanzapine, aripiprazole), une hyperprolactinémie chez un peu plus de la moitié des participants (Tableau 1). L'hyperprolactinémie était définie ainsi : taux sérique de prolactine supérieur à 530 mUI/L (ou 25 ng/mL) chez la femme et supérieur à 424 mUI/L ou (20 ng/mL) chez l'homme.

2.3.4. Prolactinémies comparées en fonction des traitements antipsychotiques

- **Gausai *et al.* (2019)** (22) ont montré que le taux de prolactine, mesuré par méthode immuno-enzymatique *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), était plus élevé chez les patients traités par rispéridone que chez ceux traités par une association rispéridone/olanzapine ou uniquement par l'olanzapine (Tableau 1).
- **Kumar *et al.* (2015)** (25) ont retrouvé que le taux de prolactine, également mesuré par méthode immuno-enzymatique ELISA, était plus élevé ($p < 0,01$) dans le groupe de patients traités par rispéridone que dans les groupes de patients traités par olanzapine ou clozapine (Tableau 1).
- **Martin *et al.* (2018)** (27) ont retrouvé, sur un échantillon de 57 patients, hommes et femmes âgés de 18 à 65 ans, traités par antipsychotiques atypiques, que le taux de prolactine était plus élevé ($p < 0,01$) chez les patients sous rispéridone comparativement aux patients traités par olanzapine, clozapine ou aripiprazole (Tableau 1).
- **Kirino (2017)** (23) a montré que le taux de prolactine, mesuré par méthode immuno-enzymatique ELISA, chez les patients recevant une monothérapie par aripiprazole, était plus bas ($p < 0,05$) que chez ceux traités par d'autres antipsychotiques (quétiapine, olanzapine, rispéridone, pérospirone, antipsychotiques classiques). Concernant des sujets recevant deux antipsychotiques ou plus, le taux sérique de prolactine chez les patients traités avec des schémas thérapeutiques contenant de l'aripiprazole était inférieur ($p < 0,01$) à celui des patients traités avec des schémas thérapeutiques sans aripiprazole (Tableau 1).

2.3.5. Hyperprolactinémie et troubles sexuels

- **Rubio-Abadal *et al.* (2016)** (24) ont retrouvé que les troubles sexuels, évalués par l'échelle CSFQ-14, étaient plus élevés ($p < 0,05$) chez les patients avec une hyperprolactinémie que chez les patients sans hyperprolactinémie (Tableau 1).
- **Zhang *et al.* (2018)** (26) ont retrouvé que les taux de prolactine étaient plus élevés ($p < 0,01$) chez les patients présentant des troubles sexuels (évalués par l'échelle Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)) comparativement à ceux ne présentant pas de troubles sexuels (Tableau 1).
- **Kirino (2017)** (23) a montré que le taux sérique moyen de prolactine était plus élevé ($p < 0,05$) chez les sujets présentant des troubles sexuels comparativement à ceux n'en présentant pas (Tableau 1).
- **Bellnier *et al.* (2016)** (28) ont retrouvé, sur un échantillon de 35 patients, hommes et femmes souffrant de schizophrénie, une fréquence plus faible ($p < 0,01$) de troubles sexuels dans un groupe de patients sous antipsychotiques injectables à durée d'action prolongée « épargneurs de prolactine » (traduction littérale de l'anglais *Prolactin Sparing*) (aripiprazole, olanzapine) comparativement à un groupe de patients sous antipsychotiques injectables à durée d'action prolongée « élévateurs de prolactine » (traduction littérale de l'anglais *Prolactin Rising*) (rispéridone, palipéridone). La dysfonction sexuelle était évaluée par une échelle ASEX (et correspondait à un score supérieur à 18). La prolactine était mesurée à partir de taux sériques et était plus élevée ($p < 0,01$) chez les patients recevant un antipsychotique « élévateur de prolactine » (Tableau 1).
- **Martin *et al.* (2018)** (27) n'ont pas retrouvé de corrélation entre troubles sexuels et type d'antipsychotique reçu ($p = 0,86$) (Tableau 1).
- **Düring *et al.* (2019)** (29) ont montré, sur un échantillon de 56 patients, hommes et femmes présentant un premier épisode schizophrène ou schizo-affectif et ne recevant donc aucun traitement antipsychotique, après un traitement de 6 semaines par amisulpride (dose moyenne de 279 ± 149 mg / j), une hyperprolactinémie chez la totalité des participants malgré l'absence de relation significative ($p = 0,12$) entre cette hyperprolactinémie (taux de prolactine mesuré par méthode immuno-enzymatique ELISA), induite par les antipsychotiques, et les effets secondaires sexuels (Tableau 2).

2.3.6. Données comparées en fonction du sexe

- **Zhang *et al.* (2018)** (26) ont retrouvé une prévalence plus élevée ($p < 0,05$) de troubles sexuels chez les femmes schizophrènes recevant des antipsychotiques atypiques que chez les hommes schizophrènes recevant des antipsychotiques atypiques (Tableau 1).
- **Rubio-Abadal *et al.* (2016)** (24) n'ont montré aucune différence significative concernant le sexe dans la prévalence de l'hyperprolactinémie ($p = 0,25$), des troubles sexuels ($p = 0,103$) ou dans les scores obtenus au CSFQ ($p = 0,21$) (Tableau 1).
- **Düring *et al.* (2019)** (29) ont retrouvé après 6 semaines de traitement par amisulpride chez des patients naïfs de toute médication antipsychotique, une galactorrhée chez 30% des patients plus prononcée chez les femmes (4% des hommes et 67% des femmes ; $p < 0,01$), et une gynécomastie chez 27% des patients, également plus prononcée chez les femmes (4% des hommes et 61% des femmes ; $p < 0,01$). Il n'a été constaté aucune différence de sexe dans la prévalence de l'augmentation ou de la diminution du désir (Tableau 2).

2.3.7. Prise en charge thérapeutique : intérêt de l'aripiprazole

- **Yoon *et al.* (2016)** (30) ont montré, sur un échantillon de 52 patients, hommes et femmes âgés de 18 à 45 ans, et présentant une hyperprolactinémie (> 20 ng/mL chez les hommes et > 24 ng/mL chez les femmes) induite par les antipsychotiques, l'efficacité de l'aripirprazole pour réduire l'hyperprolactinémie iatrogène, qu'elle soit légère ou sévère, et les troubles sexuels (évalués par l'échelle ASEX). La dose initiale d'aripiprazole était de 15 mg, augmentée à 30 mg au bout de la première semaine, pour tous les patients inclus. Le taux sérique moyen de prolactine diminuait au fil de l'étude ($p < 0,01$), et le nombre de patients signalant des troubles sexuels était diminué à l'issue de celle-ci ($p = 0.05$) (Tableau 2).
- **Fujioi *et al.* (2016)** (31) ont montré, sur un échantillon de 22 patients, hommes ≤ 65 ans et femmes ≤ 55 ans, et présentant une hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques, une diminution du taux sérique moyen de prolactine et une amélioration des troubles sexuels (évalués par l'échelle Nagoya Sexual Function Questionnaire (NSFQ)) après adjonction d'aripiprazole (dose moyenne de 3,3 ± 0,9

mg / j à l'issue de la 4ème semaine et de 5,8 ± 1,9 mg / j à l'issue de la 24ème semaine). Comparativement aux valeurs initiales, les taux sériques de prolactine étaient nettement diminués à la 4ème semaine ($p < 0,01$) et plus tard, à la 8ème semaine ($p < 0,01$), à la 12e semaine ($p < 0,01$), et à la 24ème semaine ($p < 0,01$). De la même manière, les troubles sexuels étaient significativement améliorés. Le score NSFQ total moyen, comparativement au score initial, était diminué à la 8ème semaine (différence moyenne = 2,3 avec un intervalle de confiance à 95% [IC] = 0,4 - 4,2 ; $p < 0,05$) ; à la 12ème semaine (différence moyenne = 3,0 avec [IC 95%] = 1,5 - 4,5 ; $p < 0,01$) ; à la 24ème semaine (différence moyenne = 2,7 avec [IC 95%] = 1,0 - 4,4 ; $p < 0,01$) (Tableau 2).

- **Kelly *et al.* (2019)** (32) ont montré, sur un échantillon de 51 patients, hommes et femmes, recevant initialement un traitement antipsychotique à action prolongée (palipéridone palmitate ou rispéridone) jugé inadéquat, une normalisation des taux sériques de prolactine ainsi qu'une amélioration des troubles sexuels, après relais de leur traitement antipsychotique par aripiprazole lauroxil. Au cours de cette étude, les taux sériques de prolactine diminuaient pour chaque patient et se normalisaient à 94%. Une analyse plus complète a montré qu'après 6 mois de traitement par aripiprazole lauroxil, le taux moyen de prolactine était diminué chez les hommes (n = 23) et chez les femmes (n = 10). Au début de l'étude, plus des trois quarts des patients ont déclaré avoir une dysfonction sexuelle dans au moins un domaine ; après 6 mois de traitement par aripiprazole lauroxil, moins des deux tiers ont signalé des troubles sexuels (Tableau 2).
- **Potkin *et al.* (2017)** (33) ont montré, sur un échantillon de 295 patients, hommes et femmes de 18 à 60 ans, recevant un traitement antipsychotique oral jugé inefficace ou mal toléré, randomisés en deux groupes (relais par aripiprazole d'action prolongée 400mg/mois (AOM 400) versus relais par palipéridone palmitate d'action prolongée (PP)), une diminution ($p < 0,01$) des troubles sexuels (évalués par l'échelle ASEX) et une élévation moindre de la prolactine dans le groupe AOM 400 par rapport au groupe PP. Alors que les taux initiaux de troubles sexuels n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, une proportion plus faible de patients a signalé à la 28ème semaine des troubles sexuels dans le groupe recevant AOM 400 par rapport au groupe recevant PP (37,9% contre 63,1%). Aussi, une proportion plus grande de patients présentant des troubles sexuels au départ a signalé qu'ils s'étaient amendés à la 28ème semaine dans le groupe AOM 400 par rapport au groupe PP (21,4% contre

11,9%). Les concentrations sériques moyennes de prolactine, au départ similaires dans les deux groupes, diminuaient dans le groupe AOM 400 et augmentaient dans le groupe PP, et ce, jusqu'à la fin de l'étude (28ème semaine) (Tableau 2).

- **Kelly *et al.* (2018)** (34) ont retrouvé, sur un échantillon de 46 patients, femmes non ménopausées, recevant un traitement antipsychotique « élévateur de prolactine », et présentant une hyperprolactinémie symptomatique (galactorrhée, aménorrhée, ou troubles sexuels), que l'aripiprazole (dose moyenne de 11,7 ± 2,4 mg / j) était efficace pour réduire le taux sérique de prolactine par rapport au placebo ($p < 0,05$) (Tableau 2). De plus, près de la moitié des participantes du groupe recevant l'aripiprazole a présenté une prolactinémie normalisée (< 24 mg/mL) soit quatre fois plus que dans le groupe placebo ($p < 0,05$) (Tableau 2). Aussi, la galactorrhée s'est amendée chez 77% (10/13) des participantes recevant l'aripiprazole, contre 33% (4/12) du groupe placebo ($p < 0,05$). La normalisation de la fonction sexuelle (< 16 sur l'échelle ASEX) a été retrouvée chez la moitié des patientes recevant l'aripiprazole (7/14) contre seulement 1 sur 11 du groupe placebo ($p < 0,05$) (Tableau 2). Aucune différence entre les groupes en termes de symptômes ou d'effets indésirables n'a été constatée. Dans l'ensemble, les femmes ont attribué une amélioration de la fonction sexuelle à un score moyen de 4,6 ± 0,6 sur une échelle de Likert (sur 5 points).

Tableau 1. Etudes observationnelles transversales évaluant la prévalence des troubles sexuels et de l'hyperprolactinémie, le taux de prolactine sérique en fonction du traitement antipsychotique reçu et la corrélation entre hyperprolactinémie iatrogène et troubles sexuels

Etude	N	Population	Outils de mesure : fonction sexuelle et prolactinémie	Groupe témoins	Durée	Résultats principaux
Gausai *et al.*, 2019, Inde (22)	82	H de 18 à 50 ans Schizophrènes Critères CIM-10 Sous ATP atypique ≥ 6 mois	PRSexDQSalsex Taux sérique de PRL	Non	N.C.	<u>Prévalence des troubles sexuels</u> = 75,6% <u>Prévalence de l'HPRL selon l'ATP :</u> RIS (75%) > RIS + OLA (55%) > OLA (17,6%)
Kumar *et al.*, 2015, Inde (25)	103	H de 18 à 50 ans Schizophrènes Critères CIM-10 Sous ATP atypique ≥ 6 mois	UKU et SFQ Taux sérique de PRL	Oui	8 mois	<u>Prévalence des troubles sexuels selon l'ATP (*) :</u> RIS (86%) > OLA (48%) > CLO (31%) <u>Prévalence de l'HPRL selon l'ATP (*) :</u> RIS (87%) > CLO (52,6%) > OLA (45,2%)
Rubio-Abadal *et al.*, 2016, Espagne (24)	101	H (n = 71) et F (n = 30) de 18 à 55 ans Trouble du spectre psychotique Critères DSM-IV Sous ATP	CSFQ-14 Taux sérique de PRL	Non	2 ans et 7 mois	<u>Prévalence de l'HPRL :</u> Echantillon total = 71,3% F = 63,3% ; H = 74,6% <u>Prévalence des troubles sexuels</u> Echantillon total = 71,3% F = 60% ; H = 76,1%

						Scores moyens au CSFQ : Echantillon total = 38,89 ± 11,96 F = 36,60 ± 11,70 ; H = 39,86 ± 12,01 Prévalence troubles sexuels selon taux de PRL (*) : HPRL (79%) > PRL normale (51,7%)
Zhang *et al.*, 2018, Chine (26)	118	H (n = 55) et F (n = 63) de 18 à 57 ans Schizophrènes Critères DSM-5 Sous ATP atypique	ASEX Taux sérique de PRL	Non	10 mois	Prévalence de l'HPRL = 55,9% Prévalence de l'HPRL selon la présence ou non de troubles sexuels chez les patients (*) : Avec troubles sexuels (91,8%) > Sans trouble sexuel (17,5%) Prévalence des troubles sexuels selon le sexe (*) : F = 62% > H = 40%
Martin *et al.*, 2018, Espagne (27)	57	H (n = 42) et F (n = 15) de 18 à 65 ans Schizophrènes Critères CIM-10 Sous ATP atypique en monothérapie ≥ 6 mois	PRSexDQSalsex Taux sérique de PRL	Non	3 ans	Taux moyen de PRLsérique selon ATP (*) : RIS (31,4 ± 17,1 ng/mL) > OLA (15,7 ± 10,8 ng/mL) > CLO (13 ± 7 ng/mL) > ARI (4,2 ± 3,3 ng/mL)

						Score PRSexDQSalsex selon type d' ATP : ARI : 5,3 ± 4,5 CLO : 3,7 ± 4,4 OLA : 4,1 ± 2,9 RIS/PAL : 4,3 ± 3,5
Kirino, 2017, Japon (23)	87	H (n = 36) et F (n = 51) de 17 à 60 ans Schizophrènes, schizo-affectifs, schizotypiques ou schizoïdes Critères DSM-IV TR/DSM-5 Sous ATP	Questionnaire original Taux sérique de PRL	Non	7 ans	Prévalence des troubles sexuels = 48% Taux moyens de PRL sérique selon la présence de troubles sexuels (*) : Présence (21,43 ± 31,57 µg / mL) > absence (9,18 ± 9,66 µg / mL) Taux moyens de PRL sérique → ARI versus autres ATP (*) : 9,60 ± 12,18 µg / mL vs 29,24 ± 41,89 µg / mL (monothérapie) 8,10 ± 8,09 µg / mL vs 31,48 ± 18,60 µg / mL (association de 2 ATP ou plus)
Bellnier *et al.*, 2016, Royaume-	35	H (n = 21) et F (n = 14) ≥ 18 ans Schizophrènes	ASEX Taux sérique de	Non	N.C.	Taux moyens de PRL sérique selon ATP (*) : PRLAI (RIS et PAL) = 31,1 ng/mL [13,1 - 60,4] PSLAI (ARI et OLA) = 2,6 ng/mL [0,5-6,0]

Uni (28)	Critères DSM-5 Sous ATP AP (risperidone, palipéridone, aripiprazole, olanzapine) ≥ 6 mois	PRL	<u>Prévalence des troubles sexuels selon ATP (*) :</u> PRLAI (60,4%) > PSLAI (5,6%)

(*) = résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$)

H = hommes ; **F** = femmes ; **ATP** = antipsychotique ; **ATP AP** = antipsychotique à action prolongée ; **PRL** = prolactine ; **HPRL** = hyperprolactinémie ; **RIS** = rispéridone ; **ARI** = aripiprazole ; **OLA** = olanzapine ; **PAL** = palipéridone ; **CLO** = clozapine ; **PRLAI** = Prolactin Rising Long-Acting Injectable (« élévateur de prolactine » injectable à longue durée d'action) ; **PSLAI** = Prolactin Sparing Long-Acting Injectable (« épargneur de prolactine » injectable à longue durée d'action) ; **N.C.** = non connu

Tableau 2. Etudes interventionnelles évaluant l'impact de certains antipsychotiques sur la prolactinémie et la présence de troubles sexuels

Etude	N	Population	Outils de mesure : fonction sexuelle et prolactinémie	Intervention	Durée interv.	Résultats principaux
Yoon *et al.*, 2016, Corée du Sud (30)	52	H et F de 18 à 45 ans Schizophrènes ou autre trouble du spectre psychotique Critères DSM-IV TR Sous ATP ≥ 1 mois HPRL induite par ATP (H > 20 ng/mL et F > 24 ng/mL)	ASEX Taux sérique de PRL	<u>HPRL légère (<50 ng / mL)</u> : (a) adjonction ARI <u>HPRL sévère (> 50 ng / mL)</u> : 2 groupes randomisés : (b) adjonction ARI versus (c) switch par ARI	8 sem	<u>Taux moyens de PRL sérique (*) :</u> (a) : ***au départ*** : 32,1 ±10,4 ng/mL ***8ème sem*** : 9,2 ± 6,2 ng/mL (b) : ***au départ*** : 13,4 ±21,9 ng/mL ***8ème sem*** : 31,3 ± 19,3 ng/mL (c) : ***au départ*** : 111,8 ±59,7 ng/mL ***8ème sem*** : 10,1 ± 8,5 ng/mL <u>Prévalence des troubles sexuels (*) :</u> ***au départ*** : 57,5% ***8ème sem*** : 37,1% (pour (a), (b) et (c))
Fujioi *et al.*, 2016, Japon (31)	22	H ≤ 65 ans (n = 9) F ≤ 55 ans (n = 13) Schizophrènes	NSFQ Taux sérique de	Adjonction ARI chez tous les patients inclus	24 sem	<u>Taux moyens de PRL sérique (*) :</u> ***au départ*** : 53,5 ng/mL [34,0-90,7] ***4ème sem*** : 30,0 ng/mL [17,7-60,4]

		Critères DSM-IV TR Sous ATP HPRL induite par ATP et des troubles sexuels	PRL			***8ème sem*** : 19,7 ng/mL [10,3-59,8] ***12ème sem*** : 24,4 ng/mL [11,3-54,6] ***24ème sem*** : 24,6 ng/mL [11,9-53,8] <u>Score total moyen NSFQ (*) :</u> ***au départ*** : 15,5 (± 3,6) ***8ème sem*** : 12,8 (± 4,2) ***12ème sem*** : 12,5 (± 3,8) ***24ème sem*** : 12,8 (± 4,1)
Kelly *et al.*, 2019, USA (32)	51	H (n = 37) et F (n = 14) Schizophrènes Sous ATP AP (PP ou RIS) jugé inadéquat	UKU Taux sérique de PRL	Relais par ARI-L chez tous les patients inclus	6 mois	<u>Taux moyens de PRL sérique comparativement aux valeurs initiales :</u> ***H*** : diminués de 22,96 ng / mL ***F*** : diminués de 48,17 ng / mL <u>Prévalence des troubles sexuels :</u> ***au départ*** : 82% ***après 6 mois sous ARI-L*** : 58%
Potkin *et al.*, 2017, USA (33)	295	H (= 168) et F (n = 127) de 18 à 60 ans Schizophrènes Critères DSM-IV TR	ASEX Taux sérique de PRL	2 groupes randomisés selon traitement retard : (a) <u>relais par AOM</u>	28 sem	<u>Taux moyens de PRL sérique (*) :</u> ***au départ*** : 18,9(±29,7) µg/L (a) 23,1(±38,8) µg/L (b) ***28ème sem*** : ↘ de 7,1 (±12,9) µg/L (a)

		Sous ATP oral jugé inefficace ou mal toléré		versus (b) <u>relais par PP</u>		↗ de 21,9 (±40,9) µg/L (b) <u>Prévalence de troubles sexuels (*) :</u> ***au départ*** : 54,4% (a) et 65,5% (b) ***28ème sem*** : 37,9% (a) et 63,1% (b)
Kelly *et al.*, 2018, USA (34)	46	F non ménopausées 18 à 50 ans Psychotiques Critères DSM-IV TR Sous ATP « élévateur de prolactine » ≥ 2 mois HPRL symptomatique (> 24 ng / mL)	ASEX Taux sérique de PRL	2 groupes randomisés (en double aveugle) : (a) <u>adjonction ARI</u> versus (b) <u>placebo</u>	16 sem	<u>Taux moyen PRL sérique 16ème sem (*) :</u> (a) : ↘ de 26,3 ± 12,6 ng/mL (b) : pas de diminution <u>Normalisation taux de PRL sériques (*) :</u> (a) : 45% des patients du groupe (b) : 12% des patients du groupe <u>Normalisation fonction sexuelle (<16 sur l'échelle ASEX) (*) :</u> (a) : 50% patients ASEX > 16 au départ (b) : 9% patients ASEX > 16 au départ
Düring *et al.*, 2019, Danemark (29)	56	H (n = 35) et F (n = 21) ≥ 18 ans Schizophrènes ou schizo-affectifs (1er épisode) Critères CIM-10	UKU Taux sérique de PRL	Introduction d'un traitement par AMI chez tous les patients inclus	6 sem	<u>Prévalence de l'HPRL :</u> ***Avant introduction AMI*** : H : 11% F : 10% ***Après 6 sem d'AMI*** : H : 100% F : 100%

Ne recevant aucun ATP	<u>Prévalence troubles sexuels (UKU > 0) :</u> ***Avant introduction AMI*** : 68% (par sexe : H = 77% ; F = 52%) ***Après 6 sem d'AMI*** : 65% (par sexe : H = 46% ; F = 94%) ; score plus élevé chez les F imputable à la gynécomastie et à la galactorrhée selon les auteurs qui ont inclus ces items dans leur évaluation UKU

(*) = résultats statistiquement significatifs ($p \leq 0,05$)

H= hommes ; **F** = femmes ; **sem** = semaine ; **ATP** = antipsychotique ; **ATP AP** = antipsychotique à action prolongée ; **PRL** = prolactine ; **HPRL** = hyperprolactinémie ; **RIS** = rispéridone ; **PP** = palipéridone palmitate ; **ARI** = aripiprazole ; **ARI-L** = aripiprazole lauroxil ; **AOM** = aripiprazole once-monthly 400mg (aripiprazole d'action prolongée 400mg/mois) ; **AMI** = amisulpride ; **↘** = diminution ; **↗ =** augmentation

2.3.8. Rôle du tabac

- Aucune étude récente n'a répondu aux critères d'inclusion pour être intégrée dans la revue de littérature.

2.4. Discussion

Parmi les treize publications analysées, six étaient des études observationnelles transversales, et cinq des études interventionnelles (randomisées ou non randomisées). (Figure 1). Les études observationnelles transversales traitaient de la prévalence des troubles sexuels et de l'hyperprolactinémie chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques, du taux de prolactine en fonction de l'antipsychotique utilisé et de la corrélation potentielle entre hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques et troubles sexuels. Les études interventionnelles évaluaient l'impact des antipsychotiques sur le taux de prolactine sérique et la présence de troubles sexuels. Elles traitaient en particulier de l'aripiprazole, antipsychotique « épargneur de prolactine », cité comme stratégie thérapeutique devant une hyperprolactinémie iatrogène et des troubles sexuels. L'ensemble des résultats de cette revue évaluait donc la relation entre prolactine et troubles sexuels chez les patients souffrant de schizophrénie :

- Quatre études sur quatre évaluant systématiquement la prévalence des troubles sexuels, avec des questions précises, ont retrouvé une prévalence de troubles sexuels élevée (Gausai *et al.* (22), Kirino (23), Rubio-Adabal *et al.* (24), Kumar *et al.* (25)).
- Deux études sur deux évaluant la prévalence de l'hyperprolactinémie ont retrouvé une hyperprolactinémie chez la majorité des participants (Rubio-Adabal *et al* (24)., Zhang *et al.*(26))
- Quatre études sur quatre comparant la prolactinémie en fonction de l'antipsychotique reçu ont retrouvé des taux de prolactine sériques plus élevés chez les patients traités par rispéridone que chez ceux traités par olanzapine, clozapine ou aripiprazole (Gausai *et al.* (22), Kumar *et al.* (25), Martin *et al.* (27), Kirino (23)). Kirino (23) a également montré que les taux de prolactine les moins élevés étaient observés chez les patients recevant de l'aripiprazole. A noter que Düring *et al.* (29) ont observé une

hyperprolactinémie chez 100% des patients traités par amisulpride pendant 6 semaines.

- Quatre études sur six évaluant la relation entre troubles sexuels et hyperprolactinémie ont retrouvé une fréquence plus élevée de troubles sexuels dans les populations de patients présentant une hyperprolactinémie (Rubio-Abadal *et al.* (24), Zhang *et al.* (26), Kirino(23)) ou traités par antipsychotique « élévateur de prolactine » (Bellnier *et al.* (28)).
- Une seule étude sur trois abordant les différences entre les sexes a retrouvé une prévalence plus élevée de troubles sexuels chez les patientes schizophrènes (Zhang *et al.* (26)). Düring *et al.* (29) ont cependant constaté, de manière plus prononcée et plus fréquemment, une galactorrhée ainsi qu'une gynécomastie chez les femmes.
- Quatre études sur quatre évaluant l'intérêt de l'aripiprazole dans la prise en charge de l'hyperprolactinémie iatrogène et des troubles sexuels ont retrouvé une diminution des taux moyens de prolactine sériques et des troubles sexuels (Yoon *et al.* (30), Fujioi *et al.* (31), Kelly *et al.* 2018 (34), Potkin *et al.* (33), Kelly *et al.* 2019 (32)).
- Aucune étude récente traitant du tabagisme dans les troubles sexuels des patients schizophrènes ne répondait aux critères d'inclusion pour être intégrée dans notre revue de littérature. Cette problématique a cependant été abordée dans notre travail par le biais de la réalisation d'une étude descriptive (Partie 3).

L'ensemble de ces données a globalement confirmé celles publiées dans les précédentes revues de littérature, dont les derniers recueils de données remontaient à 2015. De Boer *et al.* (4) ont retrouvé en effet des fréquences élevées de troubles sexuels pour la rispéridone et les antipsychotiques classiques, et des fréquences plus basses pour la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine ou l'aripiprazole. De Boer et al. (4) ont suggéré comme stratégies pharmacologiques la réduction de la dose ou le passage à un antipsychotique « épargneur de prolactine ». L'adjonction d'aripiprazole montrait également des résultats prometteurs. Le niveau de preuve restait néanmoins faible, compte-tenu du nombre limité d'études ayant porté sur les stratégies thérapeutiques visant à réduire ces troubles chez les patients traités par antipsychotiques. Schmidt *et al.* (5) ont retrouvé, en outre, une amélioration significative du fonctionnement sexuel lorsque les participants bénéficiaient d'un relais de la rispéridone ou d'un antipsychotique classique par de l'olanzapine. Montejo *et al.*. (11) ont retrouvé des taux sériques de prolactine élevés associés à des troubles sexuels et une galactorrhée. Ils ont aussi retrouvé que la palipéridone, la rispéridone et l'amisulpride étaient les antipsychotiques

provoquant le plus fréquemment une hyperprolactinémie, à l'inverse de l'aripiprazole ou la quétiapine.
Huhn *et al.* (35), dans une méta-analyse récente évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements antipsychotiques chez les patients schizophrènes, ont retrouvé que l'olanzapine, l'halopéridol, l'amisulpride, la rispéridone et la palipéridone étaient associés à des taux sériques de prolactine significativement élevés, comparativement à l'aripiprazole qui était associé à des taux sériques de prolactine significativement plus bas. Ces résultats ont été confirmés par l'ensemble des données analysées dans notre revue.

Les forces de cette revue de la littérature se fondaient sur son caractère systématique, la diversité des bases de données, y compris Clinical Trials. La sélection des articles a été réalisée à partir des règles d'élaboration et de publication des revues de la littérature définies par le PRISMA Statement, d'après sa traduction française par Gedda *et al.* (21). Il y avait cependant des limites. Le peu d'études inclus dans l'étude n'a pas permis d'obtenir une grande puissance de comparaison de données, afin notamment de réaliser une méta-analyse.

2.4.1. Limites

1.1.1.1. Puissance des études

Le nombre d'études s'avérait faible (N =13). La plupart présentait un nombre de participants suffisant, au moins supérieur à 30 (Gausai *et al.* (22), Kumar *et al.* (25), Rubio-Abadal *et al* (24)., Zhang *et al.* (26), Martin *et al.* (27), Kirino (23), Bellnier *et al* (28)., Yoon *et al.* (30), Kelly *et al.* 2018 (34) et 2019 (32), Potkin *et al.* (33), Düring *et al.* (29)). Une seule avait inclus un très faible nombre de sujets (< 30) (Fujioi *et al.* (31)). L'équipe de Potkin *et al.* (33) se distinguait par le grand nombre (N = 295) de patients inclus.
Selon les études, les sujets ont été appariés sur le sexe (Gausai *et al.* (22), Kumar *et al.* (25), Kelly *et al.* 2018 (34)), l'âge (Potkin *et al.* (33)) ou le statut marital (Gausai *et al.* (22), Kumar *et al.* (25)). Deux études seulement ont constitué un groupe témoins (Kumar *et al.* (25), Kelly *et al.* 2018 (34)).
Parmi les études interventionnelles, trois étaient randomisées (Yoon *et al* (30)., Potkin *et al.* (33), Kelly *et al.* 2018 (34)), une seule en double aveugle (Kelly *et al.* 2018 (34)). Aucune étude n'a été répliquée, ce qui limitait la validité des résultats.

1.1.1.2. Hétérogénéité des populations

Les populations de ces études n'étaient pas toutes comparables, notamment au niveau du sexe des participants. Il s'agissait d'échantillons constitués d'hommes exclusivement dans les études de Gausai *et al.* (22), et Kumar *et al.* (25). A l'inverse, celui de Kelly *et al.* 2018 (34) ne comprenait que des femmes. Il y avait également des disparités entre les groupes d'hommes et de femmes inclus dans les autres études, par exemple 55 hommes et 63 femmes dans l'étude de Zhang *et al.* (26) contre 42 hommes et 15 femmes dans celle de Martin *et al.* (27). Le contexte culturel était également variable, avec six études réalisées en Asie (Gausai *et al.* (22) (Inde), Kumar *et al.* (25) (Inde), Zhang *et al.* (26) (Chine), Kirino (23) (Japon), Yoon *et al.* (30) (Corée du Sud), Fujioi *et al.* (31) (Japon), quatre en Europe (Rubio-Abadal *et al.* (24) (Espagne), Martin *et al.* (27) (Espagne), Bellnier *et al.* (28) (Royaume-Uni), Düring *et al.* (29) (Danemark)), et trois aux Etats-Unis (Kelly *et al.* 2018 (34) et 2019 (32)), Potkin *et al.* (31)). Deux études n'ont sélectionné que des sujets mariés ou dans une relation hétérosexuelle stable (Gausai *et al.* (22), Kumar *et al.* (23)), les autres n'ont pas précisé cette donnée.

1.1.1.3. Hétérogénéité des méthodes

Une autre limite de ce travail était l'hétérogénéité des méthodes utilisées. Il existait une diversité dans le choix des échelles utilisées pour évaluer les troubles sexuels. Il n'a été retrouvé dans la littérature aucun gold-standard ou consensus concernant les outils d'évaluation de la fonction sexuelle chez les patients schizophrènes à utiliser aussi bien dans le domaine de la recherche que dans la pratique courante. Dans notre étude, les outils d'évaluation des troubles sexuels différaient selon les publications: PRSexDQSalsex (Gausai *et al.* (22), Martin *et al.* (27)), UKU (Kumar *et al*. (25), Kelly *et al.* 2019 (34), Düring *et al.* (29)), NSFQ (Kumar *et al.* (25), Fujioi *et al.* (31)), CSFQ (Rubio-Abadal *et al.* (24)), ASEX (Zhang *et al.* (26), Bellnier *et al.* (28), Yoon *et al.* (30), Potkin *et al.* (33), Kelly *et al.* 2018 (34)), questionnaire original (Kirino (23)).

Il y avait également des variations dans la définition de l'hyperprolactinémie. Rubio-Abadal *et al.* (24) ont choisi comme valeurs seuil des taux sériques de prolactine supérieurs à 456 mUI / L chez la femme et supérieurs à 318 mUI / L chez l'homme. Zhang *et al.* (26) ont opté pour des taux sériques de prolactine supérieurs à 530 mUI / L chez la femme et supérieurs à

424 mUI / L chez l'homme. Yoon *et al.* (30) ont défini l'hyperprolactinémie pour des taux sériques de prolactine supérieurs à 509 mUI/l (24 ng/mL) chez la femme (tout comme Kelly *et al.* 2018 (34)) et supérieurs à 424 mUI/L (20 ng/mL) chez l'homme.

1.1.1.4. Biais de publication

Plusieurs études présentaient des conflits d'intérêt. Elles étaient notamment sponsorisées par les laboratoires Otsuka, qui commercialisent l'aripiprazole (Abilify ®) (Kirino (23), Yoon *et al.* (30), Fujioi *et al.* (31), Potkin *et al.* (33), Düring *et al.* (29)).

2.4.2. Implications cliniques

Ces résultats présentent un intérêt pour la pratique clinique quotidienne. L'évaluation des troubles sexuels et de la prolactinémie sont souvent négligés dans les prises en charge de patients, malgré un impact important sur les soins et la qualité de vie. Le dépistage précoce de ces troubles permettrait de mieux mettre en place des surveillances ainsi que des stratégies thérapeutiques adaptées. Pour le patient psychotique qui entre dans la psychose souvent à un âge où la sexualité est très importante (généralement entre 15 et 25 ans (1)), le fait que les professionnels de santé qui le prennent en charge soient sensibles à cette question peut se révéler précieux pour l'alliance thérapeutique. De Boer *et al* (4). ont, en outre, retrouvé dans leur revue de littérature, que les patients atteints de schizophrénie manifestaient un intérêt pour la sexualité qui différait peu de la population générale. Il a également été montré que les effets secondaires sexuels étaient parmi ceux jugés les plus handicapants par les patients (8).

2.4.3. Perspectives d'avenir

A l'heure actuelle, la HAS, dans son rapport de décembre 2017 (1) sur les actes et prestations dans la schizophrénie, n'a pas recommandé de manière systématique le dosage de la prolactine. Elle a néanmoins recommandé la réalisation d'une prolactinémie en cas de symptômes sexuels. Au niveau des recommandations internationales de bonne pratique, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a recommandé que le choix du médicament antipsychotique devait être effectué conjointement avec le patient et le

professionnel de santé, en discutant des bénéfices et des effets secondaires possibles y compris sur le plan hormonal, et plus particulièrement l'hyperprolactinémie iatrogène (36). Le NICE a recommandé également, avant de commencer un traitement antipsychotique, de pratiquer un dosage du taux sérique de prolactine.

Il semble donc pertinent de discuter l'intérêt de la prolactinémie dans le bilan pré-thérapeutique et dans la surveillance des patients schizophrènes sous traitement antipsychotique et d'intégrer cette composante dans la réflexion clinique au moment de mettre en place un traitement antipsychotique. Des études sont néanmoins encore nécessaires. Celles-ci pourraient utiliser la même méthodologie, les mêmes définitions (que ce soit pour les troubles sexuels ou l'hyperprolactinémie), sur plusieurs échantillons, de manière à obtenir une représentation plus précise des troubles sexuels et de la prolactinémie dans des groupes de patients schizophrènes sous antipsychotiques, ceci afin de garantir la cohérence entre les études et garantir des niveaux de preuve plus élevés.

3. ETUDE DESCRIPTIVE SUR LA CÔTE D'OPALE (secteur 62G05) : Troubles sexuels dans un groupe de patients schizophrènes traités par antipsychotiques en fonction de leur niveau de dépendance à la nicotine

3.1. Objectifs

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer de manière spécifique les troubles sexuels dans un groupe de patients schizophrènes traités par antipsychotiques en fonction de leur niveau de dépendance à la nicotine, puisqu'aucune étude récente évaluant le tabagisme dans les troubles sexuels des patients schizophrènes ne répondait aux critères d'inclusion pour être intégrée dans notre revue de littérature.

3.2. Matériel et Méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective et multicentrique évaluant les dysfonctions sexuelles chez des patients souffrant de schizophrénie, en fonction de leur dépendance à la nicotine.

3.2.1. Patients

Au cours d'une période allant de juin à juillet 2019, tous les patients sollicités par l'investigateur principal de l'étude étaient atteints de schizophrénie, hospitalisés au Centre Hospitalier de l'Arrondissement de Montreuil et/ou fréquentant le centre médico-psychologique de Rang-du-Fliers, et/ou les hôpitaux de jour de Berck-sur-mer, Etaples-sur-mer, Campagne-les-Hesdin, Fruges ou pris en charge dans la Structure Alternative d'Accueil Spécialisé (SAAS) de Camiers.

3.2.2. Critères d'inclusion

- âge ≥ 18 ans
- diagnostic de schizophrénie/troubles du spectre schizophrénique (comprenant les troubles schizophréniforme et schizoaffectif) posé par le psychiatre référent selon les critères de la CIM-10
- suivi spécialisé depuis un mois minimum
- capacité à comprendre les objectifs de l'étude et à fournir un consentement éclairé écrit

3.2.3. Critères d'exclusion

- pathologies somatiques pouvant altérer la fonction sexuelle de type maladies cardiovasculaires (coronaropathie, artériopathie), neurologiques (accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, blessés médullaires, sclérose en plaques), maladies urogénitales
- médicaments antiandrogènes
- états dépressifs caractérisés

3.2.4. Outils

3.2.4.1. Données sociodémographiques et cliniques

Les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées à partir de l'examen des dossiers patients. Elles comprenaient l'âge, le sexe, le niveau scolaire, le statut marital, le diagnostic de dépendance à des substances toxiques selon les critères de la CIM-10 et les antécédents médico-chirurgicaux. Des informations concernant les médicaments prescrits ainsi que les doses journalières d'antipsychotiques les quatre semaines ayant précédé l'inclusion ont également été enregistrées (annexe 2).

3.2.4.2. Test de Fagerström simplifié en deux questions (ou Heaviness of Smoking Index)

La dépendance à la nicotine a été estimée par un Test de Fagerström simplifié en deux questions, couramment utilisé en pratique clinique (Annexe 3). Le score total de ce test était calculé par la somme de deux scores catégoriels : le nombre de cigarettes fumées par jour (score de 0 : ≤ 10 cigarettes ; score de 1 : 11 à 20 cigarettes ; score de 2 : 21 à 30 cigarettes ; score de 3 : ≥ 31 cigarettes) et le délai après le réveil pour une première cigarette (score de 0 : > 60 minutes ; score de 1 : 31 à 60 minutes ; score de 2 : 6 à 30 minutes ; score de 3 : ≤ 5 minutes). Ce test a été validé dans sa version française en 1999 par Etter *et al.* (37) avec des résultats comparables au Test de dépendance à la nicotine de Fagerström en 6 questions sur 10 points.

3.2.4.3. Echelle d'effets secondaires Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU)

L'échelle d'effets secondaires UKU (Annexe 4), outil d'hétéro-évaluation largement utilisé, a été choisie comme gold standard. Elle comprenait des éléments concernant les troubles sexuels : cinq pour les hommes et quatre pour les femmes, notés de 0 (normal) à 3 (sévère). Bien qu'elle couvrait les principales dimensions des dysfonctions sexuelles, il ne s'agissait pas d'un questionnaire spécifique (38, 39).

Parmi les items de l'UKU, ont été sélectionnés les items 4.11 / 4.12 (augmentation / diminution de la libido), l'item 4.14 (troubles de l'éjaculation), l'item 4.15 (troubles de l'orgasme), l'item 4.13 (troubles de l'érection chez l'homme), l'item 4.16 (sécheresse vaginale chez la femme) (Annexe 4).

3.2.4.4. Psychometric Properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX)

Le questionnaire PRSexDQ-SALSEX (dans une version traduite en français pour les besoins de l'étude) a également été utilisé. Il s'agissait d'est un questionnaire bref qui comprenait sept questions au total (Annexe 5).

Les questions A et B étaient des éléments de dépistage permettant d'évaluer si le patient avait remarqué des modifications de sa fonction sexuelle depuis l'introduction du traitement

psychotrope ou au cours des quatre dernières semaines et si cela avait été rapporté spontanément. Les points 3 à 7 évaluaient cinq items du dysfonctionnement sexuel sur une échelle graduée de 0 à 3: diminution de la libido, retard dans l'orgasme ou l'éjaculation, capacité d'avoir un orgasme ou d'éjaculer, dysfonctionnement érectile chez l'homme / dysfonctionnement dans la lubrification vaginale chez la femme, et tolérance du patient. Ces items permettaient d'obtenir un score total qui allait de 0 à 15.

La version originale du questionnaire a démontré des propriétés psychométriques adéquates chez les patients dépressifs (40). PRSexDQ-SALSEX a également révélé la faisabilité, une bonne fiabilité interne, une validité satisfaisante et une sensibilité aux modifications de la fonction sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie et d'autres troubles psychotiques (41). Les items 4.11 à 4.16 de l'échelle d'effets secondaires UKU correspondaient aux items 3-7 du PRSexDQ-SALSEX, celui-ci évaluant en outre le retentissement global des effets secondaires.

3.2.5. Procédures

3.2.5.1. Autorisations

Les démarches ont été faites auprès des équipes de la Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France (F2RSM) qui ont été contactées afin d'aborder les questions d'éthique. Un formulaire de consentement a été réalisé afin d'informer le patient des objectifs et modalités de l'étude (Annexe 6).

3.2.5.2. Analyses statistiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été présentées de manière descriptive en utilisant la moyenne et l'écart type pour les variables continues ainsi que la fréquence et le pourcentage pour les variables catégorielles. Un groupe de patients ne présentant pas de dépendance à la nicotine selon le Test de Fagerström simplifié en deux questions (soit un score de 0 ou 1) a été comparé à un groupe de patients présentant une dépendance à la nicotine modérée à sévère (soit un score allant de 2 à 6).

Un test de χ^2 a été utilisé pour la recherche de corrélations entre les variables continues et comparer les résultats en fonction de la dépendance à la nicotine. Les variables catégorielles ont quant à elles été comparées par le biais d'un test de Mann-Whitney.

3.3.Résultats

Au total, sur 68 patients éligibles au cours de la période d'évaluation, 54 ont été inclus dans l'étude. 21 d'entre eux ne présentaient pas de dépendance à la nicotine. Ils ont été comparés à un groupe de 33 patients présentant une dépendance à la nicotine modérée à sévère (Figure 2).

Aussi bien sur la totalité de l'échantillon que dans les groupes de patients dépendants et non dépendants à la nicotine, une majorité a signalé l'existence de troubles sexuels (ce qui correspondait à un score UKU (items 4.11 à 4.16) > 0). Parmi cette majorité, l'essentiel a déclaré avoir observé des modifications dans son activité sexuelle (excitation, érection, éjaculation ou orgasme) depuis l'introduction d'un traitement par antipsychotiques (item A du PRSexDQ-SALSEX). Une minorité de participants seulement a signalé spontanément ce changement (item B du PRSexDQ-SALSEX) (Tableau 5).

Plus de deux tiers recevaient une monothérapie antipsychotique. Ils étaient tous traités par antipsychotiques : rispéridone (n= 15), aripiprazole (n = 10), palipéridone (n = 5), olanzapine (n = 7), clozapine (n = 9), loxapine (n = 1), amisulpride (n = 3), chlorpromazine (n = 1), cyanémazine (n = 8), lévomépromazine (n = 1), halopéridol (n = 6), zuclopentixol (n = 3), tiapride (n = 1) (Tableau 3).

Seulement 11% des patients (n = 6) présentaient une comorbidité addictive (alcool dans tous les cas), et parmi eux, tous étaient dépendants à la nicotine (soit 18% du groupe dépendant à la nicotine). 24,1% (n = 13) présentaient une comorbidité diabétique (n = 3) et/ou recevaient un traitement anti-hypertenseur (n = 4) et/ou antidépresseur (n = 7). 19% (n = 4) appartenaient au groupe de patients non dépendants à la nicotine et 27,3% (n = 9) au groupe de patients dépendants à la nicotine.

Figure 2. Diagramme de flux représentant le processus d'inclusion des patients

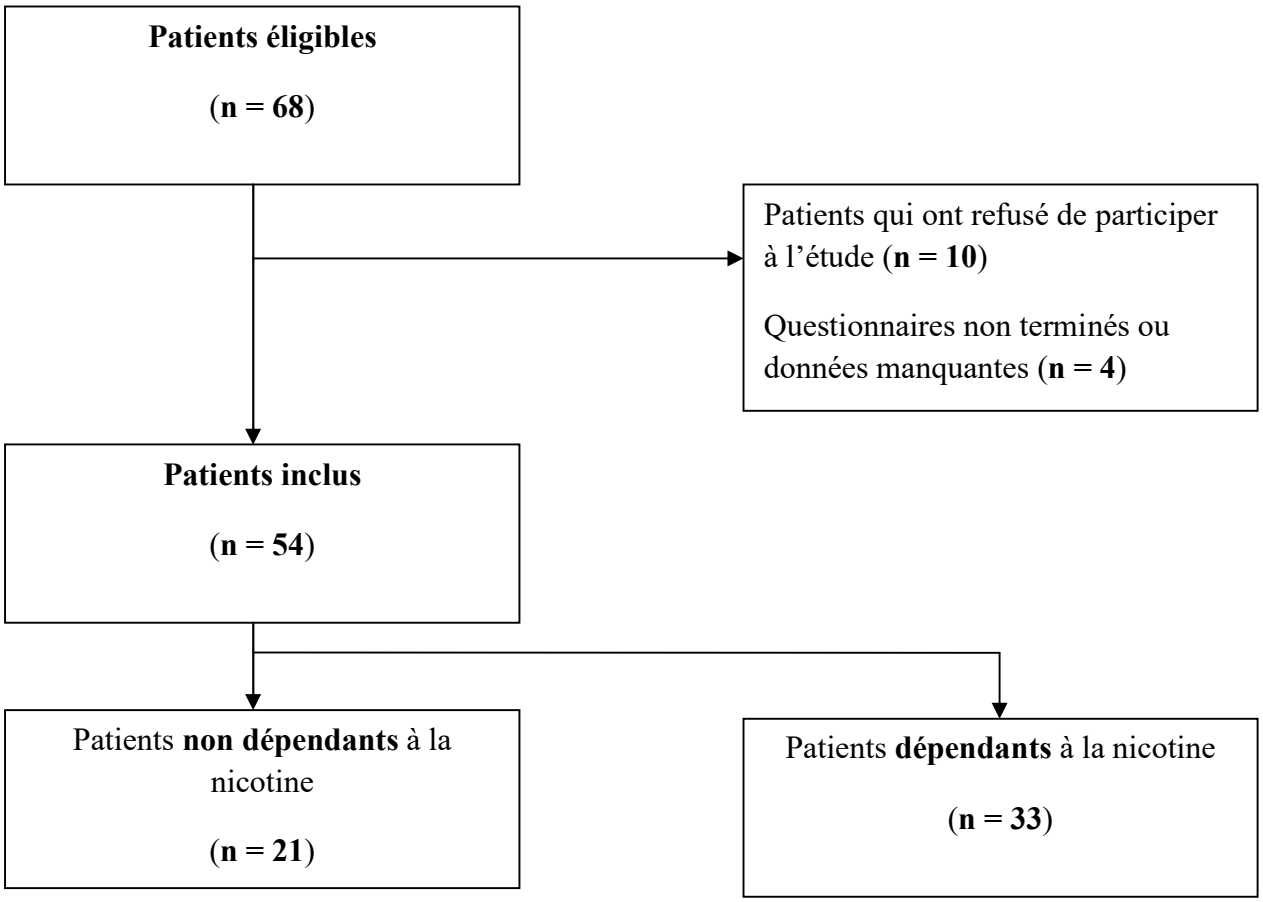


Tableau 3. Types d'antipsychotiques

Antipsychotiques	Groupe non dépendant à la nicotine	Groupe dépendant à la nicotine
Atypiques		
Rispéridone	7 (33,3%)	8 (24,2%)
Aripiprazole	5 (23,8%)	5 (15,2%)
Palipéridone	1 (4,8%)	4 (12,1%)
Olanzapine	3 (14,3%)	4 (12,1%)
Clozapine	2 (9,5%)	7 (21,2%)
Loxapine	0 (0%)	1 (3%)
Amisulpride	1 (4,8%)	2 (6,1%)
Classiques		
Chlorpromazine	0 (0%)	1 (3%)
Cyanémazine	3 (14,3%)	5 (15,2%)
Lévomépromazine	0 (0%)	1 (3%)
Halopéridol	2 (9,5%)	4 (12,1%)
Zuclopentixol	1 (4,8%)	2 (6,1%)
Tiapride	0 (0%)	1 (3%)

Tableau 4. Variables continues

	Total	Groupe non dépendant à la nicotine	Groupe dépendant à la nicotine	U test : z-score	p
Age (ans ± ET)	43,4 (±11,5)	44,5 (±12,3)	42,7 (±11,1)	-0,69	0,49
Doses (mg/jour) en équivalents RIS* (±ET)	4,9 (±3,1)	4,1 (±2,6)	5,3 (±3,3)	1,24	0,21

ET = écart-type ; **RIS** = rispéridone

* calcul des doses totales journalières en équivalents rispéridone d'après Andreasen *et al.* (42)

Tableau 5. Variables catégorielles

	Nombre total (%)	Groupe non dépendant à la nicotine	Groupe dépendant à la nicotine	χ^2	p
Homme	40 (74,1%)	14 (66,7%)	26 (78,8%)	0,98	0,32
≥ Bac	13 (24,1%)	9 (42,9%)	4 (12,1%)	6,63	0,01
Célibataire	40 (74,1%)	16 (76,2%)	24 (72,7%)	0,08	0,77
Activités sexuelles masturbatoires uniquement	31 (57,4%)	12 (57,1%)	19 (57,6%)	0,001	0,97
Antipsychotique					
Atypique	47 (87%)	19 (90,5%)	28 (84,8%)	0,36	0,54
Classique	18 (33,3%)	6 (28,6%)	12 (36,4%)	0,35	0,55
Antipsychotique à libération prolongée	23 (41,5%)	9 (42,9%)	14 (42,4%)	0,001	0,97
Antipsychotique en monothérapie	37 (68,5%)	16 (76,2%)	21 (63,6%)	0,93	0,33
Antipsychotique élévateur de prolactine*	33 (61,1%)	14 (66,1%)	19 (57,6%)	0,44	0,50
Troubles sexuels (UKU > 0)	42 (77,8%)	16 (76,2%)	26 (78.8%)	0,05	0,82
PRSexDQ-SALSEX item A	38 (70,4%)	14 (66,7%)	24 (72,7%)	0,22	0,63
PRSexDQ-SALSEX item B	9 (16,7%)	5 (23,8%)	4 (12,1%)		

* selon Huhn *et al.* (35)

3.4. Discussion

Nous avons retrouvé que plus des trois quarts des patients présentaient des troubles sexuels sans différence significative entre les patients dépendants ou non à la nicotine (Tableau 5). Ces résultats étaient comparables à ceux retrouvés dans la littérature, notamment dans les études de Gausai *et al.* (22) (75,6%) et de Rubio-Abadal *et al.* (24) (71,3%). La plupart des patients présentant des troubles sexuels les imputaient à l'introduction d'un traitement antipsychotique, aussi bien pour l'ensemble de l'échantillon (90,5%), que pour le groupe de patients non dépendants à la nicotine (87,5%) ou le groupe de patients dépendants à la

nicotine (92,3%). Dans les deux groupes, les participants recevaient en majorité un antipsychotique atypique en monothérapie. Celui-ci était dans plus de la moitié des cas « élévateur de prolactine » (Tableau 5). Un tiers des patients recevait de la rispéridone ou de la palipéridone (Tableau 3). Les doses totales d'antipsychotiques converties en équivalents rispéridone étaient plus élevées dans le groupe de patients dépendants à la nicotine que dans le groupe de patients non dépendants (Tableau 4), ce qui pouvait corroborer l'hypothèse suggérant que la consommation de tabac, en modifiant le métabolisme des antipsychotiques (par interaction avec le système des cytochromes P450) pouvait nécessiter l'augmentation de leurs posologies (14). Cependant, la faible puissance statistique de l'étude ne permettait pas de tirer des conclusions définitives.

Nous avons choisi d'évaluer la dépendance à la nicotine et non pas au tabac, à l'aide du test de Fägerstrom, puisqu'il n'existe pas d'outil validé pour évaluer de manière standardisée la dépendance au tabac. Précisons que dans leur revue de littérature de 2016, Biebel *et al.* (43) ont retrouvé un lien entre l'exposition à la nicotine et la présence de troubles de l'érection chez l'homme, en population générale, avec des études qui ont montré la présence d'un vasospasme aigu des artères péniennes après exposition à la nicotine, modifiant le flux sanguin érectile et augmentant le tonus du système nerveux sympathique . Rappelons aussi que Choi *et al.* (20) ont montré dans un échantillon de 900 patientes non ménopausées, en population générale, que la dépendance à la nicotine était associée à un risque plus élevé de troubles sexuels chez les femmes non ménopausées.

3.4.1. Limites

- *Biais de sélection* : L'échantillon était de petite taille et constitué sur la base du volontariat, avec un taux de non-réponses/refus de 20,6%. Aussi, l'ensemble des patients inclus était de sexe masculin et issu d'un secteur géographique localisé.
- *Biais de mémorisation* : L'évaluation des troubles sexuels était basée sur un recueil de données subjectives via un hétéro-questionnaire chez des patients schizophrènes. La fonction sexuelle des participants n'a pas été évaluée de manière standardisée avant la mise en place du traitement.
- *Biais de confusion* : L'étude n'a pas été appariée sur l'âge (variable indépendante qui pouvait impacter la fonction sexuelle) et les antipsychotiques reçus par les patients

étaient différents. Les dépendances associées (cannabis, opioïdes, stimulants et alcool) n'ont pas été évaluées à l'aide de questionnaires systématisés afin de ne pas alourdir les évaluations. Elles ont probablement été sous-estimées.

3.4.2. Perspectives

En conclusion de cette étude, nous avons exposé ici les données descriptives d'un travail préliminaire qui devrait être continué et qui présentait l'intérêt d'aborder la sexualité des patients psychotiques compte-tenu du peu de références dans la littérature scientifique sur ce sujet, en particulier sous l'angle du tabagisme. Ces données ont fait l'objet d'une analyse approfondie dans le cadre d'un mémoire de D.E.S. de psychiatrie (Annexe 2).

4. CONCLUSIONS

Le but de ce travail était d'évaluer le rôle du tabac et de la prolactine dans les troubles sexuels chez les patients schizophrènes, à travers d'une part, une revue systématique de la littérature, et, d'autre part, une étude descriptive dans un groupe de patient schizophrènes traités.
Les résultats de la revue systématique de littérature étaient en faveur d'une augmentation des troubles sexuels chez les patients présentant une hyperprolactinémie, effet iatrogène de certains antipsychotiques, en particulier la rispéridone ou la palipéridone. L'adjonction ou le relais par un antipsychotique « épargneur de prolactine » semblait être une stratégie thérapeutique efficace pour diminuer les taux sériques de prolactine et réduire les dysfonctions sexuelles. Ces éléments tendaient à confirmer les recommandations du NICE, recommandant un dosage du taux de prolactine sérique dans le cadre du bilan pré-thérapeutique.
Les données recueillies dans l'étude que nous avons réalisée sur la Côte d'Opale (secteur 62G05) ont montré une fréquence élevée de troubles sexuels (plus des deux tiers des participants), sans différence significative entre le groupe de patients dépendants à la nicotine et le groupe de patients non dépendants à la nicotine. Parmi ces patients, la quasi totalité se plaignait d'une altération de la fonction sexuelle depuis l'introduction du traitement antipsychotique (atypique « élévateur de prolactine » la plupart du temps).

Davantage d'études seraient nécessaires. Il serait utile d'en répéter certaines avec des effectifs plus larges et des méthodes plus homogènes. Il conviendrait également, pour la question du tabac et de la nicotine, outre la réalisation d'études à plus grande échelle, ou l'appariement des données sur, entre autres, l'antipsychotique reçu, d'évaluer la fonction sexuelle avant l'introduction du traitement antipsychotique. Tout cela contribuerait à adapter au mieux les prises en charge.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne]. Saint-Denis : Haute Autorité de Santé [consulté le 6 août 2019]. Date de validation : décembre 2017. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies

2. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, Molnár B, Peciukaitiene D, Krupka-Matuszczyk I et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. Int J Neuropsychopharmacol. 2005 ; 8(2) : 195-201.

3. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol. 2011 ; 26(3) : 130-40.

4. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. Schizophr Bull. 2015 ; 41(3) : 674-86.

5. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 11 : CD003546.

6. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. Hum Psychopharmacol. 2008 ; 23(3) : 201-9.

7. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007 ; 21(11) : 911-36.

8. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. Psychol Med. 1990 ; 20(4) : 843-8.

9. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Tennant CJ, Sniadecki J, Volavka J. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009 ; 5 : 47-54.

10. Tardieu S, Micallef J, Bonierbale M, Frauger E, Lançon C, Blin O. [Sexual behaviour in schizophrenic patients: the impact of antipsychotics]. Encephale. 2006 ;32(5 Pt 1) : 697-704.

11. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016 ; 9(3) : 158-73.

12. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? Psychoneuroendocrinology. 2008 ; 33(6) : 711-7.

13. Rilley AJ, Peet M, Wilson C. Sexual Pharmacology. Oxford: Oxford Medical Publications ; 1993. p. 1–58

14. Légaré, N. Tabagisme et schizophrénie : impacts sur la maladie et son traitement. Drogues, santé et société. 2007 ; 6(1) : 143–178.

15. Thomas P, Amad A, Fovet T. [Schizophrenia and addictions: dangerous links]. Encephale. 2016 ; 42 Suppl 3 : S18-S22.

16. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. J Psychoactive Drugs. 2001 ; 33(3) : 223-32.

17. Wen LM, Rissel C, Cheng Y, Richters J, de Visser RO. Tobacco smoking and sexual difficulties among Australian adults: a cross-sectional study. Sex Health. 2017 ; 14(4) : 313-319.

18. Dervaux A, Laqueille X. [Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects]. Encephale. 2007 ; 33(4 Pt 1) : 629-32.

19. Droupy S. [Epidemiology and physiopathology of erectile dysfunction]. Ann Urol (Paris). 2005 Apr;39(2):71-84.

20. Choi J, Shin DW, Lee S, Jeon MJ, Kim SM, Cho B, Lee SM. Dose-response relationship between cigarette smoking and female sexual dysfunction. Obstet Gynecol Sci. 2015 ; 58(4) : 302-8.

21. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie, la Revue. 2015 ; 15(157) : 39-44.

22. Gausai AK, Garasia B, Kherada S, Gocher S, Bairwa L. A study of sexual dysfunction and serum prolactin level in male patients with schizophrenia treated with antipsychotic medicines. International Journal of Scientific Research. 2019 ; 8(2) : 48-50.

23. Kirino E. Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. Ann Gen Psychiatry. 2017 ; 16(1) : 43.

24. Rubio-Abadal E, Del Cacho N, Saenz-Navarrete G, Arranz B, Cambra RM, Cuadras D et al. How Hyperprolactinemia Affects Sexual Function in Patients Under Antipsychotic Treatment. J Clin Psychopharmacol. 2016 Oct;36(5):422-8.

25. Kumar S, Sinha V. Comparative study of sexual dysfunction and serum prolactin level associated with olanzapine, risperidone, and clozapine in patients with remitted schizophrenia. Indian Journal of Psychiatry. 2015 ; 57(4) : 386 – 391.

26. Zhang Y, Tang Z, Ruan Y, Huang C, Wu J, Lu Z et al. Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia Treated with Conventional Antipsychotic Medication: A Cross-Sectional Study. Med Sci Monit. 2018 ; 24 : 9136-9143.

27. Martín JC, Acuña MJ, Labrador J, Blanco M, Casas C. Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin. Actas Esp Psiquiatr. 2018 ; 46(6) : 217-25.

28. Bellnier T, Janda M, Ortega TR, Sundberg J, Klajbor K, Insull R. A Pilot Study to Evaluate the Risk of Sexual Dysfunction Associated with Long-term Use of Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) in the Treatment of Schizophrenia. Journal of Pharmacy Practice. 2016 ; (3) : 275.

29. Düring SW, Nielsen MØ, Bak N, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D2/3 receptor blockade - An exploratory study. Psychiatry Res. 2019; 274 : 58-65.

30. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY et al. Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. Clin Neuropharmacol. 2016 ; 39(6) : 288-294.

31. Fujioi J, Iwamoto K, Banno M, Kikuchi T, Aleksic B, Ozaki N. Effect of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Preliminary Open-Label Study. Pharmacopsychiatry. 2017 ; 50(2) : 74-78.

32. Kelly D, Claxton A, Bidollari I, Du Y. Change in prolactin and sexual side effects in patients with schizophrenia who switched from paliperidone palmitate or risperidone long-acting. Schizophrenia Bulletin. 2019 ; 45 Suppl 2 : S255.

33. Potkin SG, Loze JY, Forray C, Baker RA, Sapin C, Peters-Strickland T et al. Reduced sexual dysfunction with aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate: results from QUALIFY. Int Clin Psychopharmacol. 2017 ; 32(3) : 147-154.

34. Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, Sayer MA, Kearns AM, Hackman AL et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women With Psychosis: Results From the DAAMSEL Clinical Trial. J Clin Psychopharmacol. 2018 ; 38(4) : 317-326.

35. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 . pii: S0140-6736(19)31135-3.

36. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence [en ligne]. London : National Institute for Health and Clinical Excellence [consulté le 13 août 2019]. Mis à jour en mars 2014. Disponible sur : https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations

37. Etter JF, Duc TV, Perneger TV. Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. Addiction. 1999 ; 94(2) : 269-81.

38. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1987 ; 334 : 1-100.

39. Guelfi JD. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie, tome II. Castres : Editions médicales Pierre Fabre ; 1996. p. 651—67.

40. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. [Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions]. Actas Esp Psiquiatr. 2000 ; 28(3) : 141-50.

41. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. J Sex Marital Ther. 2008 ; 34(3) : 227-39.

42. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. Biol Psychiatry. 2010 1 ; 67(3) : 255-62.

43. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male Sexual Function and Smoking. Sex Med Rev. 2016; 4(4) : 366-375.

ANNEXES

<u>Annexe 1</u> - Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales

https://cispro.chu-rouen.fr/querybuilder/

<u>Annexe 2</u> - Abstract de poster soumis au Congrès Français de Psychiatrie (mémoire de D.E.S. de psychiatrie)

Titre : Troubles sexuels dans un groupe de patients schizophrènes traités par antipsychotiques en fonction de leur niveau de dépendance à la nicotine

Auteurs :
R. Bernat, F. Dupriez, C. Guillaumont, M. Naassila, A. Dervaux

Introduction : Les troubles sexuels sont fréquents chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques (16 à 60%), mais sous-estimés et sous traités par les professionnels de santé. De nombreuses études ont retrouvé que le tabac était également fréquent dans cette population (entre 58% et 88%). Or, une étude récente a montré que la consommation de tabac augmentait la fréquence des troubles sexuels en population générale, avec un effet-dose, notamment chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes/jour. L'objectif de cette étude préliminaire était d'évaluer les troubles sexuels dans un groupe de patients schizophrènes traités par antipsychotiques, en fonction de leur niveau de dépendance à la nicotine.

Méthodes : 54 patients schizophrènes ou schizoaffectifs (critères DSM-5), traités par antipsychotiques, évalués systématiquement en juin/juillet 2019, ont été inclus dans l'étude (sexe masculin : 74%). L'âge moyen était de 43,4±11,5 ans ; 47 (87%) recevaient un traitement antipsychotique atypique, 23 (41,5%) un traitement antipsychotique d'action prolongée ; 37 (68,5%) recevaient leur traitement en monothérapie. Seulement 11% des patients présentaient une comorbidité addictive (alcool dans tous les cas). Ils ont été évalués à l'aide des échelles d'effets secondaires UKU (items 4.11 à 4.16), PRSexDQ-SALSEX (items 3 à 7), du questionnaire de Fagerström à 2 questions. Un groupe de sujets dépendants à la nicotine (Fagerström ≥ 2) (n=33) a été comparé à un groupe de patients non dépendant ou non fumeurs (Fagerström ≤ 1) (n=21).

Résultats : Les scores moyens de Fagerström étaient plus élevés dans le groupe de patients dépendants que dans le groupe de patients non dépendants (respectivement 3,7±1,1 vs 0±0; U: 6,14, $p < 0,00001$). Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes entre les scores totaux de troubles sexuels à l'UKU (Mann-Whitney, U: 0,656, p=0,51) ni entre les scores totaux de troubles sexuels à l'échelle PRSexDQ-SALSEX (U: 0,133, p=0,90).

Discussion/conclusions : Il n'y avait pas de relations entre dépendance nicotinique et l'existence de troubles sexuels dans ce groupe de patients schizophrènes. Cependant, peu de sujets ont été inclus dans cette étude avec une puissance statistique insuffisante, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

Mots-clés : schizophrénie, antipsychotique, tabac, troubles sexuels

<u>Annexe 3</u> - Test de Fagerström simplifié en deux questions

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

© Haute Autorité de Santé – 2013

<u>Annexe 4</u> - Evaluation des effets indésirables sexuels à partir des items correspondants de l'échelle d'effets secondaires UKU (items 4.11 à 4.16)

<u>A. Augmentation de la libido</u> (augmentation du désir des rapports sexuels)
 0 Absente ou doute.
 1 Légère augmentation ressentie comme naturelle par le (ou la) partenaire.
 2 Augmentation évidente au point de provoquer des commentaires et des discussions.
 3 Le désir sexuel est augmenté à un point tel que la vie du patient avec son partenaire en est profondément perturbée.

<u>B. Diminution de la libido</u> (diminution du désir de relations sexuelles)
 0 Absente ou doute.
 1 Le désir de relations sexuelles est légèrement diminué mais ne gêne pas le patient (ou la patiente).
 2 La diminution du désir et de l'intérêt pour les relations sexuelles est si nette qu'elle devient un problème pour le patient (ou la patiente).
 3 Le désir et l'intérêt diminuent à un point tel que les rapports sexuels deviennent extrêmement rares ou cessent.

<u>C. Troubles de l'érection</u> (difficultés pour le patient d'obtenir ou de maintenir une érection)
 0 Absents ou doute.
 1 Diminution légère de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection sans que cela gêne le patient.
 2 Modification nette de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection qui est gênante.
 3 Le patient n'obtient ou ne maintient que rarement (voire jamais) une érection.

<u>D. Troubles de l'éjaculation</u> (trouble de la capacité du patient à contrôler son éjaculation) Celle-ci peut être : a) prématurée ou b) retardée.
Il y a lieu d'indiquer sur l'échelle s'il s'agit de a) ou de b)
 0 Pas de modification de la possibilité de contrôler l'éjaculation ou doute.
 1 Le patient éprouve plus de difficultés que d'habitude à contrôler l'éjaculation, mais il n'en est pas gêné.
 2 Le contrôle de l'éjaculation, devient un problème pour le patient
 3 Le contrôle de l'éjaculation est influencé au point de devenir un problème prédominant lors des rapports sexuels et influence donc fortement la sensation d'orgasme.

<u>E. Troubles de l'orgasme</u> (difficultés pour atteindre l'orgasme et pour éprouver la satisfaction de la sensation d'orgasme)
 0 Absent ou doute.
 1 Il est plus difficile que d'habitude pour le patient (ou la patiente) d'atteindre l'orgasme et/ou la sensation d'orgasme est légèrement modifiée sans qu'en résulte une gêne.
 2 Le patient (ou la patiente) indique qu'il existe une réelle modification de la possibilité d'atteindre l'orgasme et/ou de la ressentir. Cette modification est d'un degré tel qu'elle gêne le patient (ou la patiente).
 3 Le patient (ou la patiente) n'atteint que rarement, voire jamais, l'orgasme et/ou sa sensation d'orgasme est fortement diminuée.

<u>F. Sécheresse vaginale</u> (sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle)
 0 Absente ou doute.
 1 Légère sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle sans gêne particulière de la patiente.
 2 Sécheresse vaginale gênante lors d'une stimulation sexuelle.
 3 Sécheresse vaginale très gênante rendant le coït difficile (ou nécessitant l'utilisation de lubrifiants).

<u>Annexe 5</u> - Traduction française utilisée du PRSexDQ-SALSEX

Les questions suivantes portent sur l'apparition d'un dysfonctionnement sexuel après introduction d'un traitement psychotrope.

<u>A. Avez-vous observé un quelconque changement dans votre activité sexuelle (excitation, érection, éjaculation ou orgasme) depuis le début du traitement ?</u>
☐ OUI
☐ NON

<u>B. Le patient a-t-il signalé spontanément cette modification ou était-il nécessaire de l'interroger expressément pour dépister le dysfonctionnement sexuel ?</u>
☐ OUI cela a été rapporté spontanément
☐ NON cela n'a pas été rapporté spontanément

1. Avez-vous observé une diminution de votre désir sexuel ou de votre intérêt pour le sexe ?
☐ Pas de problème
☐ Diminution légère : un peu moins d'intérêt
☐ Diminution moyenne : beaucoup moins d'intérêt
☐ Diminution sévère : presque aucun ou aucun intérêt

2. Avez-vous observé des retards dans l'éjaculation / l'orgasme ?
☐ Pas de retard
☐ Retard léger ou à peine perceptible
☐ Retard moyen ou clairement perceptible
☐ Retard sévère, bien que l'éjaculation soit possible

3. Avez-vous remarqué que vous êtes incapable d'éjaculer / ou d'avoir un orgasme une fois que vous avez commencé une activité sexuelle ?
☐ Aucun
☐ Parfois : moins de 25% des activités sexuelles
☐ Souvent : 25 à 75% des activités sexuelles
☐ Toujours ou presque toujours : plus de 75% des activités sexuelles

4. Avez-vous eu des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection une fois que vous avez commencé une activité sexuelle? (lubrification vaginale chez les femmes)
☐ Jamais
☐ Parfois : moins de 25% des activités sexuelles
☐ Souvent : 25 à 75% des activités sexuelles
☐ Toujours ou presque toujours : plus de 75% des activités sexuelles

5. Dans quelle mesure avez-vous supporté ces changements dans vos activités sexuelles?
☐ Pas de dysfonctionnement sexuel
☐ Bien : pas de problème pour cette raison
☐ Limite : le dysfonctionnement le dérange bien qu'il/elle n'ait pas envisagé d'interrompre le traitement pour cette raison ; cela interfère avec la relation de couple
☐ Mal : le dysfonctionnement pose un problème important ; il a envisagé d'arrêter le traitement à cause du dysfonctionnement ou cela nuit gravement à la relation de couple

<u>Annexe 6</u> - Formulaire de consentement patient

Titre de l'étude : Evaluation de la fonction sexuelle en considération de la consommation tabagique sous traitement antipsychotique

Je soussigné(e) …….. (NOM, prénom), accepte de participer à l'étude évaluant le tabagisme et la fonction sexuelle sous traitement antipsychotique.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par l'équipe soignante sous la responsabilité du chef de pôle, le Dr …….....

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.
Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à ……,

le ……

Signature chef de pôle Signature participant(e)

RESUME

Titre : Troubles sexuels chez les patients schizophrènes : rôle du tabac et de la prolactine. Revue systématique et étude sur la côte d'Opale

Introduction : Les troubles sexuels sont fréquents chez les patients schizophrènes (jusqu'à 60%). Peu de travaux récents ont évalué cette problématique, en particulier le rôle du tabac et de la prolactine.

Méthodes : Les dernières revues de la littérature effectuées sur le sujet ayant analysé les données disponibles jusqu'en 2015, nous avons réalisé une revue systématique depuis cette date. Les bases de données utilisées ont été PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library et Clinical Trials. La méthodologie PRISMA a été respectée. Nous avons aussi réalisé une étude observationnelle et prospective évaluant les troubles sexuels de patients schizophrènes, en fonction de leur dépendance à la nicotine. 54 patients traités par antipsychotiques, évalués systématiquement à l'aide de l'UKU (items 4.11 à 4.16), du PRSexDQ-SALSEX, du Fagerström simplifié ont été inclus.

Résultats : Treize études ont été retenues et analysées à l'issue de la revue. Notre travail a mis en évidence une homogénéité des résultats dans la littérature qui tendaient à retrouver une augmentation des troubles sexuels chez les patients présentant une hyperprolactinémie iatrogène. De plus, nous avons retrouvé, dans notre étude, des troubles sexuels chez plus des trois quarts des patients, sans qu'il y ait eu de différence significative entre ceux dépendants à la nicotine et ceux non dépendants.

Discussion/conclusions : Les résultats de notre revue étaient modulés par l'hétérogénéité des méthodes et le faible niveau de preuve de certaines études. Concernant notre étude, peu de sujets ont été inclus et la puissance statistique insuffisante ne permettait pas de tirer des conclusions définitives.

Mots-clés : troubles sexuels, schizophrénie, antipsychotiques, prolactine, tabac, nicotine

ABSTRACT

Title: Sex disorders in schizophrenic patients: role of tobacco and prolactin. Systematic review and study on the Opal Coast

Background: Sex disorders are common in schizophrenic patients (up to 60%). Few recent studies have evaluated this problem, especially the role of tobacco and prolactin.

Methods: The latest reviews on sex disorders of schizophrenic patients ending in 2015, we carried out a systematic review since that date. We used the Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library and Clinical Trials databases. The PRISMA method was used. We also carried out an observational and prospective study evaluating the sex disorders of schizophrenic patients, according to their nicotine dependence. 54 patients treated with antipsychotics, routinely assessed using UKU (items 4.11 to 4.16), PRSexDQ-SALSEX, HSI were included.

Results: Thirteen studies have been identified. Our work has made it possible to highlight a homogeneity of results in the literature that tended to find an increase in sex disorders in patients with iatrogenic hyperprolactinemia. In addition, we found in our study that over three-quarters of patients had sex disorders, with no significant difference between those who were nicotine-dependent and those who were not nicotine-dependent.

Discussion/conclusions: The results of our review were tempered by the heterogeneity of the methods and the low level of evidence of some studies. About our study, few subjects were included and no definitive conclusions can be reached.

Keywords: sex disorders, schizophrenia, antipsychotic agents, prolactin, tobacco, nicotine