



**HAL**  
open science

# Dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie

Joanna Pouit

► **To cite this version:**

Joanna Pouit. Dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. <dumas-03508043>

**HAL Id: dumas-03508043**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03508043v1>**

Submitted on 3 Jan 2022

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.



HAL Authorization

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 21 septembre 2021 par

Joanna POUIT

Née le 14 décembre 1994 à Chambray-les-Tours (37)

**Dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de  
schizophrénie**

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Membres du jury

**Madame le Professeur Marie TOURNIER, Président**

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Juge**

**Monsieur le Docteur David MISDRAHI, Juge**

**Monsieur le Docteur Vincent GUILLEMOTONIA, Rapporteur**



## REMERCIEMENTS

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour le soutien sans faille que vous m'avez apporté toutes ces années, pour l'amour que vous avez su me donner, pour vos encouragements et votre compréhension face à mes choix. Les mots manqueront pour exprimer ce que vous m'avez offert chaque jour, mais je vous suis tellement reconnaissante de votre présence à mes côtés lors des moments difficiles ou non, des valeurs que vous m'avez inculquées et de la volonté, que vous appellerez peut-être de l'entêtement, que vous m'avez forgée.

A mon grand frère, je te remercie de m'avoir soutenue, défendue et protégée à chaque instant. Ton rire et ta joie de vivre m'ont toujours accompagnée et apaisée. Tu es un frère, un homme et un père exceptionnel et courageux, mes neveux et nièces ont beaucoup de chance de t'avoir.

A Louis, Merci, tout simplement, d'avoir transformé ma vie ! Merci de m'apporter tant d'amour, de rires, d'aide et de voir en moi tant de qualités que je ne vois pas. A tes côtés, je me sens plus forte, tu me permets d'être plus réfléchie et me pousses à être une meilleure version de moi-même. Merci pour ces voyages et tous ces projets à venir. Enfin, je te remercie de transformer les obstacles en opportunités et de rendre tout possible.

Je remercie également tes parents, Emmanuel et Marie Marjary, et toute ta famille pour m'avoir accueillie et soutenue en toutes circonstances.

A mes amis montois de longue date, c'est avec beaucoup de nostalgie que je repense à vous et à tous nos moments partagés. Vous avez partagé ma vie, dans les bons et les mauvais moments, dans la rigolade et dans les pleurs. Je suis tellement fière d'avoir évolué à vos côtés et tellement reconnaissante de la résistance à toute épreuve de cette amitié, même à la distance. Cassandre, je te remercie pour ta bonne humeur, ta joie de vivre et ton insouciance qui m'ont toujours bercée et accompagnée. Mérédith, je te remercie pour ta force tranquille, ton amitié sans faille et ta générosité. Claire, que serions-nous sans ton brin de folie, ta spontanéité, ton authenticité et ta force de caractère qui rendent notre amitié épique. Nicolas, si les débuts étaient périlleux, ce sont néanmoins les débuts d'une forte amitié et je te suis extrêmement reconnaissante de ton soutien et de ta joie de vivre.

A mes amies rencontrés dès la P2 et devenues rapidement de super copines ! Marie, c'est avec le sourire que je repense parfois à notre rencontre sur ces bancs d'amphithéâtre, et à l'accueil qui s'en est suivi, très prometteur alors pour notre amitié qui m'aura toujours poussé à être une personne meilleure. Mathilde, je n'aurai jamais pu mieux tomber en ce jour de quête il y a 8 ans, ce jour-là a marqué le début d'une belle amitié et de merveilleux moments faits de fous rires et de confessions. Camille, c'est ta spontanéité et ta bonne humeur à toute épreuve qui marquera ma mémoire. Claire,

ta force tranquille et ta volonté m'ont toujours rendue admirative. Luana, ce sont ta spontanéité et ton imprévisibilité qui ont marqué et marqueront cette amitié par de grands moments. Elsa, c'est à la fois pour ta bienveillance et ton soutien, mais aussi pour ta joie de vivre que je suis fière de te compter parmi mes amies. Amaya, la chaleur de ta gentillesse et de ta joie de vivre et le calme de ta force tranquille auront marqué toutes ces années d'amitié. Laurie, je te remercie d'être toi, pleine de charme et d'énergie, authentique et naturelle. Merci à vous toutes pour tous ces souvenirs péruviens, boliviens, martiniquais et j'en passe, qui ne demandent qu'à s'étoffer.

Aux belles rencontres de l'internat, Mélanie, Florian et Marie devenus très rapidement de très bons amis, apportant de la joie et du soutien dans ces quotidiens semés d'embûches.

Un grand merci à mes co-internes, notamment Vincent avec qui j'ai passé 7 mois où nous avons surmonté beaucoup d'épreuves en ce contexte de crise sanitaire, accompagné de Paul qui nous a rejoints par la suite. Et enfin à Charlotte, pour ces deux semestres passés pas loin l'une de l'autre, à se soutenir et se raconter les dernières nouvelles.

A tous les médecins et toutes les équipes soignantes rencontrées au cours de mon internat et qui m'ont confortée dans mon choix de la psychiatrie : le Dr Lescarret, à Charles Perrens, que je remercie pour m'avoir donnée l'idée de ce sujet ; le Dr Mader pour sa gentillesse et sa bienveillance ; le Dr Hernandez pour sa bonne humeur ; le Dr Tandonnet en pédopsychiatrie à Agen pour la confiance qu'il a pu me porter ; les Dr Amant, Dr Jacquiez, Dr Varlam et Dr Layrac du Centre Pierre Fouquet à Agen pour leur joie de vivre. Je tiens à remercier particulièrement le Dr Clélia Quiles à Charles Perrens pour le soutien et le réconfort qu'elle m'a apporté au cours de ce semestre passé à ses côtés et pour sa disponibilité ; le Docteur Claire Dupuy et l'équipe EMLUP de Périgueux pour m'avoir si bien accueillie et témoignée autant de sympathie.

## **AU RAPPORTEUR**

**Monsieur de Docteur Vincent GUILLEMOTONIA**

*Praticien Hospitalier,*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je te remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, j'en suis honorée. J'ai eu la chance de travailler à tes côtés et d'apprécier tes qualités professionnelles et pédagogiques, ton savoir et ta rigueur. Je te remercie pour ta disponibilité ainsi que pour les encouragements et le soutien dont tu as fait preuve à mon égard. Tes conseils et la confiance que tu as pu porter en mon jugement m'ont été d'une aide infiniment précieuse. Je te prie de croire à la franchise de ces mots qui sont l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

## **AUX MEMBRES DU JURY :**

### **Monsieur le Docteur David MISDRAHI**

*Praticien Hospitalier,*

*Responsable du Centre Expert Schizophrénie,*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Au cours de mon internat, j'ai eu la chance de réaliser un semestre dans votre unité et de bénéficier de la transmission de votre savoir et de votre expérience clinique. J'ai pu apprécier également vos qualités humaines et votre bienveillance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,*

*Docteur en Neurosciences,*

*Responsable du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression*

*Coordinateur du DES de Psychiatrie*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés, mais j'ai pu bénéficier de la richesse de vos enseignements lors des bibliographies et des cours de D.E.S. et j'ai pu constater les qualités humaines et pédagogiques dont vous faites preuve. En tant que coordinateur de D.E.S., j'ai pu apprécier votre disponibilité et votre bienveillance à l'égard des internes. Je vous prie d'accepter ces mots de reconnaissance et de profond respect.

## **A MA DIRECTRICE DE THESE**

### **Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,*

*Docteur en Epidémiologie,*

*Cheffe du Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA)*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je suis très honorée que vous ayez accepté de diriger ce travail de thèse et je tiens à vous remercier de votre disponibilité et de votre confiance dans sa réalisation. J'ai eu la chance de bénéficier de la transmission de votre expérience et de votre rigueur lors des supervisions cliniques, qui ont été d'une aide précieuse. Je vous remercie pour l'investissement dont vous faites preuve dans l'encadrement des internes, tant par la richesse de l'enseignement lors des bibliographies ou des cours de D.E.S. et de D.U., que par votre soutien qui nous pousse à nous surpasser. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon plus profond respect.

## **A LA PRESIDENTE DU JURY :**

### **Madame le Professeur Marie TOURNIER**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,*

*Docteur en Epidémiologie,*

*Pôle universitaire de psychiatrie adulte (UNIVA),*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux,*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury, j'en suis profondément honorée. Le semestre passé au sein de votre unité a été très enrichissant pour ma pratique clinique quotidienne et m'a permis de profiter de la transmission de votre savoir et de votre expérience clinique. J'ai également eu la chance de bénéficier de la richesse de votre enseignement lors des bibliographies et des cours de D.E.S. ou de D.U. Je vous suis reconnaissante de votre sympathie et de vos encouragements à mon égard. Je vous prie d'accepter ce témoignage de mon plus grand respect.

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Introduction .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2. Objectif et méthode.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3. Données cliniques concernant la dysfonction sexuelle chez le patient atteint de schizophrénie.....</b> | <b>13</b> |
| <b>3.1. Différents types de dysfonctions sexuelles .....</b>   | <b>13</b> |
| 3.1.1. Généralités sur les dysfonctions sexuelles .....  | 13        |
| 3.1.2. Les différentes atteintes de la fonction sexuelle.....  | 14        |
| 3.1.2.1. Troubles du désir sexuel.....   | 14        |
| 3.1.2.2. Troubles de l'excitation .....  | 14        |
| 3.1.2.3. Troubles de l'orgasme .....   | 14        |
| 3.1.3. Prévalence des dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie.....                                      | 14        |
| 3.1.3.1. Prévalence des dysfonctions sexuelles globales .....  | 14        |
| 3.1.3.2. Prévalence des troubles du désir sexuel .....   | 15        |
| 3.1.3.3. Prévalence des troubles de l'excitation .....   | 16        |
| 3.1.3.4. Prévalence des troubles liés à l'orgasme .....  | 16        |
| 3.1.4. Troubles paraphiliques .....  | 17        |
| <b>3.2. Conséquences sur la qualité de vie des patients .....</b>  | <b>17</b> |
| 3.2.1. Activité sexuelle.....  | 17        |
| 3.2.2. Relations interpersonnelles et sentimentales.....   | 19        |
| 3.2.3. Qualité de vie des patients atteints de schizophrénie .....   | 20        |
| <b>3.3. Conséquences sur l'évolution de la maladie .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>4. Hypothèses causales aux dysfonctions sexuelles chez le patient atteint de schizophrénie.....</b>       | <b>23</b> |
| <b>4.1. Hypothèses pharmacologiques .....</b>  | <b>23</b> |
| 4.1.1. Prévalence des dysfonctions sexuelles lors des traitements antipsychotiques.....                      | 23        |
| 4.1.2. Hypothèse dopaminergique.....   | 26        |
| 4.1.2.1. Actions antidopaminergiques directes.....   | 26        |
| 4.1.2.2. Actions antidopaminergiques indirectes.....   | 27        |
| 4.1.2.2.1. Prévalence de l'hyperprolactinémie sous antipsychotiques.....                                     | 27        |
| 4.1.2.2.2. Régulation et rôle de la prolactine .....   | 30        |
| 4.1.2.2.3. Mécanismes physiopathologiques de l'hyperprolactinémie .....                                      | 31        |
| 4.1.3. Autres hypothèses pharmacologiques .....  | 33        |
| 4.1.3.1. La voie antisérotoninergique.....   | 33        |
| 4.1.3.1.1. Etudes expérimentales sur des modèles animaux.....  | 33        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| 4.1.3.1.2.  | Etudes en population clinique.....   | 35        |
| 4.1.3.2.    | La voie anti-adrénergique.....   | 35        |
| 4.1.3.3.    | La voie anticholinergique .....  | 36        |
| 4.1.3.4.    | La voie antihistaminique .....   | 37        |
| <b>4.2.</b> | <b>Influence de la pathologie psychiatrique sur la fonction sexuelle .....</b> | <b>38</b> |
| 4.2.1.      | Symptômes de la schizophrénie .....  | 38        |
| 4.2.2.      | Institutionnalisation .....  | 41        |
| 4.2.3.      | Stigmatisation.....  | 42        |
| <b>4.3.</b> | <b>Influence des comorbidités sur la fonction sexuelle .....</b>               | <b>45</b> |
| 4.3.1.      | Comorbidités addictives .....  | 45        |
| 4.3.1.1.    | Tabac .....  | 45        |
| 4.3.1.2.    | Cannabis .....   | 46        |
| 4.3.1.3.    | Alcool.....  | 46        |
| 4.3.1.4.    | Psychostimulants et opioïdes.....  | 47        |
| 4.3.2.      | Comorbidités psychiatriques.....   | 47        |
| 4.3.3.      | Comorbidités cardiovasculaires .....   | 48        |
| 4.3.3.1.    | Syndrome métabolique .....   | 48        |
| 4.3.3.2.    | Obésité .....  | 48        |
| 4.3.3.3.    | Diabète .....  | 49        |
| 4.3.3.4.    | Maladies cardiovasculaires.....  | 49        |
| <b>5.</b>   | <b>Stratégies thérapeutiques.....</b>  | <b>50</b> |
| <b>5.1.</b> | <b>Améliorer le dépistage de ces atteintes .....</b>                           | <b>50</b> |
| 5.1.1.      | Nécessité d'un dépistage.....  | 50        |
| 5.1.2.      | Utilisation d'échelles .....   | 51        |
| <b>5.2.</b> | <b>Education thérapeutique .....</b>   | <b>51</b> |
| <b>5.3.</b> | <b>Stratégies médicamenteuses.....</b>   | <b>52</b> |
| 5.3.1.      | Modulation du traitement antipsychotique.....                                  | 52        |
| 5.3.1.1.    | Réduire la dose du traitement antipsychotique.....                             | 52        |
| 5.3.1.2.    | Relais d'antipsychotique.....  | 53        |
| 5.3.1.3.    | Ajout de l'Aripiprazole.....   | 55        |
| 5.3.2.      | Autres stratégies médicamenteuses .....  | 56        |
| 5.3.2.1.    | Ajout d'un inhibiteur de phosphodiesterase 5.....                              | 56        |
| 5.3.2.2.    | Hormonothérapie.....   | 56        |
| 5.3.2.3.    | Ajout d'un agoniste dopaminergique.....  | 56        |
| 5.3.2.4.    | Cyproheptadine et Sélégiline .....   | 57        |
| <b>5.4.</b> | <b>Place des psychothérapies .....</b>   | <b>57</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6. Conclusion .....</b>                 | <b>58</b> |
| <b>7. Annexes.....</b>                     | <b>59</b> |
| <b>8. Références bibliographiques.....</b> | <b>72</b> |

# 1. Introduction

Les troubles du spectre de la schizophrénie sont des maladies chroniques qui concernent 1% de la population avec un début chez l'adulte jeune. Dans cette population, la fonction sexuelle a pendant longtemps reçu peu d'attention de la part des cliniciens et des chercheurs en dépit de la prévalence élevée des dysfonctions. Elle reste encore largement sous-estimée pour des raisons culturelles et géographiques mais également du fait de préjugés, de difficultés de repérage ou de fausses croyances. Pour autant, la sexualité apparaît être un besoin primordial pour chaque individu, qu'il soit atteints ou non d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Par ailleurs, l'altération de leur fonction sexuelle a de nombreuses répercussions chez les patients atteints de schizophrénie, générant notamment une inobservance des traitements, pronostique négatif de leur trouble psychiatrique. Ces dysfonctions sexuelles tiennent également un rôle prépondérant dans l'auto-stigmatisation, renforçant l'isolement social des patients et interférant dans les relations conjugales, et altèrent de manière significative leur qualité de vie. Ces constats soulignent la nécessité de considérer la santé sexuelle comme une composante non négligeable de la prise en charge globale des patients atteints de schizophrénie. Si les causes iatrogènes sont les plus fortement étudiées et évoquées par les patients aussi bien que par les psychiatres, d'autres hypothèses sont à l'état de recherche et convient à faire preuve de plus précautions et d'attention à ces troubles. Dans le but d'améliorer le pronostique de la schizophrénie et d'optimiser les prises en charge thérapeutiques, les travaux de recherche de ces dernières années se sont également intéressés aux stratégies thérapeutiques des dysfonctions sexuelles dans cette population.

Notre travail avait pour objectif de conduire une revue de la littérature non exhaustive sur les dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie. Nous en aborderons les diverses origines et facteurs de risques associés à l'apparition de ces troubles. Nous évoquerons également la stigmatisation ressentie par les patients et la répercussion de ces atteintes sur la qualité de vie.

Dans une première partie, nous commencerons par un rappel des définitions des troubles liés à la sexualité et un état des lieux de la santé sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie. L'impact de ces atteintes sur la qualité de vie des patients et de leurs proches sera abordé, de même que leur influence sur la pathologie psychiatrique.

Dans une seconde partie, il s'agira de décrire les différentes causes et les facteurs de risque de l'apparition des atteintes sexuelles dans cette population. Si les mécanismes pharmacologiques seront évidemment détaillés, nous nous intéresserons à d'autres hypothèses causales, peu soupçonnées des patients et des psychiatres et qui ont pourtant toute leur importance.

La troisième partie permettra de synthétiser les différentes modalités possibles quant à la prise en charge des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie, l'objectif étant

d'obtenir une réduction de ces symptômes mais également une amélioration du bien-être des patients et de l'alliance thérapeutique.

## **2. Objectif et méthode**

Pour ce travail, nous avons conduit une revue narrative et non exhaustive de la littérature. Une recherche sur les bases de données Pubmed et Cochrane a été réalisée. Les articles cités ont été publiés sur une période allant de 1987 pour le plus ancien à 2020 pour les plus récents.

Les mots clés utilisés étaient : « sexual dysfunction », « sexual side effects », « sexual satisfaction », « schizophrenia », « antipsychotics », « hyperprolactinaemia ».

Nous avons privilégié dans la mesure du possible les articles les plus récents et les études en population clinique, en incluant des études plus anciennes utilisant des modèles animaux qui s'intéressaient aux mécanismes pharmacologiques les moins étudiés. Seuls les articles publiés en anglais ont été inclus, ainsi que des articles français s'ils étaient issus de l'Encéphale.

## **3. Données cliniques concernant la dysfonction sexuelle chez le patient atteint de schizophrénie**

### **3.1. Différents types de dysfonctions sexuelles**

#### **3.1.1. Généralités sur les dysfonctions sexuelles**

Nonobstant les différentes caractérisations existantes de la santé sexuelle, la définition la plus communément admise est celle de l'OMS qui, en 2002, déclare qu'il s'agit d'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 relations sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libre de toute coercition, discrimination ou violence » (1). Comme nous pouvons le voir, ceci ne présume pas de l'étiologie des dysfonctions sexuelles, les causes organiques de ces dernières n'étant généralement pas séparées des causes psychologiques (2). L'activité sexuelle fonctionnelle se découpe en différentes étapes dont font partie successivement les phases de désir, d'excitation, de plateau, puis d'orgasme et de résolution (3).

### 3.1.2. Les différentes atteintes de la fonction sexuelle

#### 3.1.2.1. Troubles du désir sexuel

Les dysfonctionnements de désir, ou de l'intérêt sexuel, sont un sentiment diminué ou absent d'intérêt ou de désir sexuel. Les pensées et les fantasmes sexuels sont pauvres ou absents, et il existe un manque de désir réactionnel. La motivation à ressentir l'excitation est rare si ce n'est absente. Cette définition est applicable à tout être humain, quel que soit le genre ou le sexe (2).

#### 3.1.2.2. Troubles de l'excitation

Les troubles affectant la phase d'excitation sont de deux ordres, selon le sexe du patient. Chez la femme, il peut s'agir d'une diminution du sentiment subjectif d'excitation ou d'une diminution ou absence de lubrification vaginale en dépit de stimulation. Chez l'homme, les troubles affectant cette phase concernent les troubles de l'érection qui se définissent comme l'incapacité constante ou récurrente à obtenir et/ou maintenir une érection (2).

#### 3.1.2.3. Troubles de l'orgasme

Il s'agit d'une diminution de la fréquence ou de l'intensité, voire d'une absence ou d'un retard à l'orgasme après une phase normale de désir ou d'excitation sexuelle (3). Chez l'homme, ces troubles incluent également les dysfonctions de l'éjaculation.

### 3.1.3. Prévalence des dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie

#### 3.1.3.1. Prévalence des dysfonctions sexuelles globales

Une revue de la littérature menée par Lewis et al (2) en 2010 a utilisé les rapports réalisés par l'ICSM (International Consultation Committee for Sexual Medicine). L'objectif recherché était de résumer les connaissances concernant les dysfonctions sexuelles dans la population générale, d'en identifier des définitions standardisées, ainsi que la prévalence de ces troubles. Durant deux ans, huit membres de l'ICSM venant de cinq pays différents, ont effectué une recherche bibliographique dans des bases de données telles que Pubmed, Scopus, PsychInfo, publiées entre 2002 et 2009. Afin de déterminer la prévalence des dysfonctions sexuelles dans la population générale, 18 études épidémiologiques ont été incluses concernant les femmes et 90 pour les hommes. En dépit de variabilités géographiques et d'une sous-estimation possible, la prévalence des dysfonctions sexuelles dans la population générale est de 40 à 45% chez les femmes et 20 à 30% chez les hommes.

En 2009, Karagianis et al (4) ont publié une étude épidémiologique longitudinale, prospective, multicentrique et internationale, en utilisant une des plus larges bases de données existantes sur la schizophrénie, the Worldwide-Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (W-SOHO). Cette base de données est issue de la combinaison de deux études épidémiologiques longitudinales, réalisées sur 3 ans, dans 10 pays de l'Europe de l'Ouest pour Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO), et 27 autres pays intercontinentaux (IC-SOHO). L'objectif principal de ces études était de comparer le coût et l'efficacité des différents traitements antipsychotiques dans la schizophrénie. Les patients ayant un diagnostic de schizophrénie en accord avec le DSM 4, et bénéficiant d'une introduction ou d'une modification de traitement antipsychotique réalisée en ambulatoire ou au cours d'une hospitalisation, étaient inclus dans cette étude à partir de septembre 2000. Un total de 17384 patients atteints de schizophrénie a pu être inclus, provenant de 37 pays différents, et âgés en moyenne de 38 ans. L'étude de Karagianis et al consistait à recueillir, lors de l'inclusion dans l'étude et au cours de différentes visites, les informations socio-démographiques, culturelles, thérapeutiques mais aussi cliniques concernant la sévérité des symptômes, les comorbidités ou encore les effets secondaires des traitements rapportés par les patients. Les dysfonctions sexuelles existant lors des 4 semaines précédant l'inclusion étaient recueillies en entretien sans utilisation d'échelle et montraient une prévalence de ces troubles chez 62% (intervalle de 34% à 67%) des patients souffrant de schizophrénie.

### 3.1.3.2. Prévalence des troubles du désir sexuel

Selon Lewis et al (2), la prévalence de ce trouble dans la population générale diverge en fonction du sexe mais aussi de l'âge. Par exemple, les femmes rapportent une diminution du désir dans 17% à 55% des cas en fonction de l'âge, soit 10% avant 49 ans, majorée à 22% après 49 ans et à 47% après 65 ans. En comparaison, ce trouble est retrouvé dans 8 à 18% des cas chez les hommes avant l'âge de 60 ans avec une nette hausse par la suite.

Publiée en 2020, une revue de la littérature menée par Dumontaud et al (5) synthétise la prévalence de chaque dysfonction sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie ainsi que les facteurs de risque associés. Cette recherche a été conduite à partir des bases de données Medline, Google Scholar, PsychInfo et Cochrane permettant d'inclure 89 études publiées avant septembre 2018, soit près de 25 490 patients. Le recueil de données a été réalisé de manière variable selon les études, 20 échelles différentes ont été utilisées pour accéder à la prévalence des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie. Les études transversales utilisées révèlent une prévalence des dysfonctions de l'intérêt sexuel de 28 à 54% tous genres confondus, et démontrent que la prévalence est plus élevée chez les patients que chez des témoins dans les deux sexes (17 à 52% des patients masculins contre 5 à 12% des témoins rapportent une diminution du désir et 19 à 73% des patientes

contre 12 à 68% des témoins féminins). Une légère prépondérance féminine est à nouveau retrouvée lors de ces études. Ce trouble apparaît notamment être la plainte la plus fréquente dans le domaine de la sexualité chez les femmes atteintes de schizophrénie.

#### 3.1.3.3. Prévalence des troubles de l'excitation

En 2007, Uçok et al (6) ont réalisé une étude transversale multicentrique, dans 50 centres médicaux de Turquie, dont l'objectif était d'identifier les dysfonctions sexuelles chez des patients atteints de schizophrénie traités par antipsychotiques, ainsi que leurs possibles facteurs de risque. Cette étude a permis l'inclusion de 827 patients (547 hommes et 280 femmes), dont l'âge moyen était de 33,1 ans. Un recueil de données socio-démographiques et cliniques évaluant les comorbidités ainsi que la sévérité de la maladie était réalisé pour chaque patient inclus. Les informations concernant les dysfonctions sexuelles étaient recueillies grâce à l'hétéro-questionnaire « Arizona Sexual Experience Scale » (ASEX) et par l'échelle « Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effects Rating Scale » (UKU SERS). Les résultats révèlent une prévalence de l'atteinte de l'excitation sexuelle à type de dysfonction érectile chez 48,1% des hommes atteints de schizophrénie, et une diminution de la lubrification vaginale chez 30,7% des femmes souffrant de schizophrénie.

Dans sa revue de la littérature, Dumontaud (5) montre la fréquence plus élevée de ces troubles chez les patients atteints de schizophrénie par rapport à des témoins cette prévalence étant de 35 à 48% des patients masculins atteints de schizophrénie, contre 4 à 31% des témoins et de 40 à 71% des patientes féminines contre 6 à 58% des témoins. La prédominance de ces dysfonctions chez les hommes, en comparaison aux autres atteintes sexuelles, est également mise en évidence.

#### 3.1.3.4. Prévalence des troubles liés à l'orgasme

Lewis et al (2), dans leur revue de la littérature, ont retrouvé ces dysfonctions en population générale chez 16 à 25% des femmes, sans variabilité en fonction de l'âge, et chez 8 à 30% des hommes. Ces derniers rapportent une majoration des dysfonctions éjaculatoires après 50 ans (5).

Dans leur étude, Uçok et al (6) révélaient que la phase orgasmique était perturbée chez 41,7% des patients. Cette étude permet également de mettre en évidence les différents troubles de la phase orgasmique existant chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier chez l'homme. En effet, les dysfonctions liées à l'éjaculation sont attribuées à des éjaculations prématurées, rapportées chez la moitié des hommes de cette étude, ainsi qu'à des éjaculations retardées qui touchent deux tiers des patients.

### 3.1.4. Troubles paraphiliques

Les troubles paraphiliques, antérieurement appelés « déviances sexuelles », diffèrent de l'activité sexuelle dite « normophile » et sont à l'origine d'une souffrance de l'individu ou d'une altération de son fonctionnement socio-professionnel (3). Ces troubles ne sont associés à des pathologies psychiatriques que dans 5% des cas. La schizophrénie est une pathologie très faiblement représentée dans la population jugée pour violences sexuelles (2 à 5% de la population incarcérée pour agression sexuelle et souffrant de handicap mental serait atteinte de schizophrénie) (7).

## 3.2. Conséquences sur la qualité de vie des patients

### 3.2.1. Activité sexuelle

La sexualité est décrite par 79% des patients souffrant de schizophrénie comme un besoin naturel de base jouant un rôle important dans la vie. Ils la définissent plus précisément comme la satisfaction des besoins sexuels aussi bien dans leur manière de l'exprimer que dans le partage d'une intimité et de sentiments amoureux (8). Certaines études définissent également l'activité sexuelle comme toute forme de satisfaction sexuelle, sans y inclure de partenaire.

McCan (9) a publié une étude épidémiologique en 2010 dont le but était d'explorer de manière quantitative les expériences sexuelles et relationnelles des patients atteints de schizophrénie ainsi que leurs besoins perçus. Cette étude a été conduite au Royaume-Uni auprès de 30 patients souffrant de schizophrénie dont la moyenne d'âge était de 41 ans. Au cours de l'étude, deux questionnaires ont été utilisés afin de recueillir les informations souhaitées : le Camberwell Assessment of Need (CAN) qui est un outil validé et fiable permettant de recueillir les besoins sociaux de patients atteints de handicaps mentaux ; et un questionnaire portant sur le comportement sexuel permettant de recueillir les dysfonctions ainsi que la fréquence de l'activité sexuelle des patients. Les résultats de cette étude ont montré que 67% des patients rapportaient une diminution de l'activité sexuelle durant les cinq dernières années, et 50% des patients n'avaient plus de rapport sexuel depuis 1 à 5 ans. Seuls 37% des patients considéraient avoir eu une vie sexuelle satisfaisante.

Une autre étude, parue en 2018, à l'initiative de Ma et al (10) a utilisé comme population des patients atteints de schizophrénie et hospitalisés dans un service de psychiatrie à Taiwan. L'objectif de cette étude transversale était de collecter des informations concernant l'activité sexuelle des patients par le biais de trois questionnaires et de repérer des facteurs de risque associés à une diminution de cette activité grâce à un recueil d'informations démographiques et cliniques. L'échelle utilisée afin de repérer les dysfonctions sexuelles dans cette étude était l'ASEX, puis une échelle de comportement

sexuel a permis de réunir des informations concernant l'expérience sexuelle des patients, leur orientation ainsi que la fréquence de leur activité sexuelle. Le troisième questionnaire employé était une échelle d'attitude sexuelle. Cette étude a permis de rassembler les données concernant 317 patients (237 hommes et 80 femmes) dont l'âge moyen était de 47 ans. Parmi les 317 patients atteints de schizophrénie, 59,3% rapportaient une dysfonction sexuelle au questionnaire ASEX et 53% déclaraient avoir eu une activité sexuelle par le passé. L'âge moyen du premier rapport sexuel était de presque 21 ans.

En 2013, Ostman et al (11) a publié une étude qualitative transversale en ayant recours à des entretiens approfondis chez des patients atteints de schizophrénie et suivis en ambulatoire. La particularité de cette étude est que les partenaires intimes étaient également questionnés au cours d'un entretien. Pour être inclus dans l'étude, le couple devait entretenir une relation depuis au moins un an et vivre ensemble. Les entretiens avaient comme principaux intérêts la maladie dont souffrait le patient et la manière dont elle affectait la sexualité dans le couple. Les informations étaient ensuite analysées par des méthodes thématiques et synthétisées en catégories. La puissance de cette étude est faible puisque seuls 5 patients ont pu être inclus et uniquement 3 de leurs partenaires ont accepté l'entretien. Les patients rapportaient au cours de cette étude avoir une vie sexuelle pratiquement inexistante depuis au moins 8 mois. La plupart des patients ainsi que leurs partenaires repéraient une dégradation de leur activité sexuelle depuis le début de leur maladie.

Enfin, Fortier et al (12) se sont intéressés, en 2003, aux caractéristiques de la sexualité chez des patients atteints de schizophrénie en les comparant à un groupe témoin. Ils ont réalisé une étude épidémiologique transversale en incluant 45 patients (25 hommes et 20 femmes) âgés entre 18 et 35 ans, ayant un diagnostic de schizophrénie et suivis à Montréal, et 61 témoins (34 femmes et 27 hommes) étudiant à l'université et de même critère d'âge. Les quatre groupes de participants ont été interrogés sur leur vie sexuelle au moyen du Multidimensional Sexuality Questionnaire, à laquelle s'ajoutait pour le groupe patient une évaluation clinique grâce à la PANSS. Outre l'intérêt de la comparaison entre ces quatre groupes, cette étude présente également la particularité de s'intéresser à toute expérience sexuelle des participants en y impliquant la masturbation. Dans le groupe de patients, 36% des hommes et 40% des femmes rapportaient avoir eu une relation sexuelle dans l'année écoulée contre 88,9 % des hommes et 88,2% des femmes dans le groupe témoin. En ce qui concerne la masturbation, aucune différence significative n'a été repérée entre les hommes atteints de schizophrénie et les hommes témoins, alors qu'il existe une supériorité de cette activité chez les femmes du groupe témoin comparée aux femmes atteintes de schizophrénie. Il existe, pour finir, une différence significative entre les différents groupes de participants au regard de la présence de toute activité sexuelle, incluant la masturbation, dans les 3 mois écoulés avec une plus faible proportion de patients atteints de schizophrénie pouvant en rapporter (82,2%) en comparaison au groupe témoin

(95,1%). Il existe également une différence en fonction du sexe puisque 60% des femmes atteintes de schizophrénie avaient eu une activité sexuelle dans les trois mois, contre presque 100% des hommes souffrant de schizophrénie.

### 3.2.2. Relations interpersonnelles et sentimentales

L'existence d'un partenaire intime est définie par la présence d'une personne déclarée par le patient comme étant d'une importance particulière, en ce sens que les personnes concernées se voient comme des partenaires dans une relation exclusive perçue de manière réciproque et par leurs pairs. Cette définition n'inclut pas de notion d'engagement, des partenaires pouvant être mariés ou vivre ensemble ou encore se voir de manière régulière. Cette relation n'inclut pas nécessairement de rapport sexuel (13).

Différentes études ont pu étudier la prévalence des patients atteints de schizophrénie ayant un partenaire sexuel. Fortier et al (12), dans leur étude épidémiologique permettant la comparaison en fonction du genre et de la présence ou non de la maladie, ont permis de révéler que seuls 12% des hommes et 35% des femmes atteints de schizophrénie avaient un partenaire sexuel contre 70% des hommes et 79% des femmes du groupe témoin. Dans leur étude épidémiologique transversale menée à Taiwan, Ma et al (10) décrivent que seuls 41,3% des patients atteints de schizophrénie et hospitalisés entretenaient une relation sexuelle active avec un partenaire au moment de l'étude et 21% des patients étaient mariés. L'étude prospective de Karagianis et al (4) met en évidence la disparité géographique et culturelle associée à l'existence d'une relation intime chez les patients atteints de schizophrénie puisque 25% des patients originaires d'Europe du Sud (incluant la Grèce, l'Italie, Israël, l'Espagne, le Portugal) entretiennent une relation intime ou sont mariés contre 47% des patients originaires d'Asie de l'Est .

Une étude transversale publiée en 2019, menée par Aggarwal et al en Inde (14), s'est intéressée à la situation maritale et à la qualité de la relation des patients atteints de schizophrénie en les comparant à celles de patients atteints d'épisode dépressif caractérisé. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être évalués sur le plan clinique au moyen de la PANSS ou de l'échelle de Hamilton en fonction de leur pathologie afin de s'assurer de leur rémission, et leur mariage devait durer depuis au moins un an. A l'issue de l'inclusion, les 134 patients (76 atteints de schizophrénie et 58 atteints de dépression) devaient remplir cinq questionnaires : le Dyadic Adjustment Scale (DAS) constitué de 32 items évaluant la qualité de la relation ; le Quality Marriage Index (QMI) évaluant la satisfaction concernant le mariage sur 6 items ; le Marital Forgiveness Scale (MOFS), l'ASEX afin de recueillir les dysfonctions sexuelles ; et le New Sexual Satisfaction Scale (NSSS). Dans cette étude, les seuls résultats montrant une différence significative entre les deux groupes de patients, révèlent une supériorité de

la satisfaction et de la qualité du mariage chez les patients souffrant de dépression par rapport aux patients atteints de schizophrénie.

L'approche thématique de l'étude de Ostman et al (11), en incluant les patients ainsi que leur partenaire, a permis de mettre en évidence les conséquences de ces dysfonctions sexuelles sur le patient aussi bien que sur le partenaire intime. Parmi les 3 partenaires inclus dans la population de l'étude, certains confirmaient éviter les rapports sexuels avec le patient du fait de la maladie dont ils souffraient. Les patients et leur partenaire décrivaient une évolution de leur relation depuis le début des troubles vers une relation amicale ou fraternelle.

### 3.2.3. Qualité de vie des patients atteints de schizophrénie

En dépit de l'aspect très ciblé de ce type d'effet secondaire dans la vie quotidienne, de nombreuses études ont montré une supériorité de leur retentissement perçu par les patients en comparaison à d'autres effets secondaires des antipsychotiques tels que les symptômes extrapyramidaux, les effets secondaires cognitifs ou végétatifs. En effet, en 2004, Lambert et al (15) ont publié une étude épidémiologique transversale dont l'objectif était d'évaluer l'influence des effets secondaires induits par les antipsychotiques sur l'avis des patients atteints de schizophrénie au sujet de ces traitements mais également sur l'observance. 213 patients hospitalisés ont été inclus (147 hommes et 66 femmes) dont l'âge moyen était de 34,1 ans. Les patients étaient interrogés sur les effets secondaires ressentis au cours d'un épisode passé ou actuel en accord avec l'échelle UKU SERS et sur leur jugement concernant la sévérité ressentie des effets secondaires actuels sur une échelle de 1 à 4. L'entretien comportait également des interrogations au sujet de leur attitude concernant le traitement et leur compliance. Dans cette étude, seuls 39% des patients rapportaient avoir un effet secondaire du traitement et parmi eux 12% ont rapporté des dysfonctions sexuelles induit par les antipsychotiques contre 56% pour les effets secondaires extrapyramidaux. Cependant, ces effets secondaires sexuels étaient considérés par les patients comme les plus sévères et les moins bien tolérés, suivis par les effets secondaires psychiques et les symptômes extra-pyramidaux. Ces trois types d'effets indésirables sont par ailleurs considérés au cours de cette étude comme « les plus sévères ».

Entre 2000 et 2003, Bushong et al (16) ont mené une étude épidémiologique dans 5 hôpitaux du comté de Dallas, aux Etats-Unis, afin de rechercher une association entre dysfonction sexuelle et qualité de vie. Un total de 238 patients (118 femmes et 120 hommes) suivis en ambulatoire a été inclus. La sévérité des dysfonctions sexuelles était recueillie par le biais de l'ASEX et la qualité de vie subjective était mesurée grâce à un seul item issu du Quality of Life Interview (QLI) qui consistait pour le patient à évaluer sa satisfaction concernant sa qualité de vie sur une échelle de 1 à 7. La mesure d'une association entre les dysfonctions sexuelles et la qualité de vie a été réalisée après ajustement sur des

facteurs de confusion tels que l'âge, la présence d'effets secondaires extra-pyramidaux, la sévérité de la maladie. Après ajustement, une association significative a été retrouvée entre un score ASEX total élevé et une mesure de la qualité de vie faible pour les deux genres confondus, mais non retrouvés lorsque les deux groupes étaient pris séparément. Cette association significative existe également pour chaque item de l'ASEX, et d'autant plus pour l'item concernant l'excitation sexuelle.

Toutefois, certains articles viennent nuancer l'impact des dysfonctions sexuelles sur la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie. C'est le cas par exemple de Fan et al (17) qui ont mené une étude transversale aux Etats-Unis, publiée en 2006, évaluant l'association entre la psychopathologie, les effets secondaires d'origine sexuelle et la qualité de vie des patients suivis en ambulatoire pour une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. L'étude a inclus 86 patients, dont 65 hommes et 21 femmes, pour lesquels des échelles ont été remplies afin de recueillir la sévérité de la symptomatologie avec la PANSS et la HAMD, des informations sur les fonctions sexuelles des patients, grâce au Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ), et enfin des informations sur la qualité de vie des patients recueillie au moyen de l'Henrich's Quality of life Scale (QLS) et de la Behavior and Symptoms Identification Scale (BASIS). Le CSFQ est un auto-questionnaire de 36 items permettant d'évaluer de 1 à 5 la fonction sexuelle globale ainsi que de chaque phase de l'activité sexuelle, un score à 5 indiquant une meilleure fonction. La QLS est un hétéro-questionnaire appliqué au cours d'un entretien semi-structuré, permettant d'évaluer la qualité de vie du patient en utilisant le ressenti du patient et le jugement de l'évaluateur. L'échelle BASIS, quant à elle, est un auto-questionnaire permettant au patient de mesurer leur perception des symptômes et leur retentissement. Les résultats de cette étude ont montré une absence d'association significative entre la présence de dysfonctions sexuelles et une diminution de la qualité de vie des patients. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par Hou et al (18) en 2016 au cours d'une étude transversale menée entre août 2013 et juillet 2014 en Chine. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients. Un total de 607 patients a participé à l'étude et rencontré un psychiatre pour le recueil d'informations socio-démographiques et cliniques, notamment sur l'histoire de la maladie. Au cours de cet entretien, les informations sur les dysfonctions sexuelles ont été recueillies au moyen de l'ASEX, la sévérité de symptômes psychotiques a été évaluée grâce à l'échelle Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). La qualité de vie des patients était évaluée en utilisant la version chinoise de la Medical Outcomes Study Short Forme 12 (SF 12) pour laquelle une valeur élevée indique une meilleure qualité de vie. Dans cette population, la prévalence des dysfonctions sexuelles est évaluée entre 69,9% et 78,9%. Dans cette étude, il n'existe aucune différence significative concernant la qualité de vie des patients rapportant des dysfonctions sexuelles en comparaison à ceux n'en décrivant aucune.

### **3.3. Conséquences sur l'évolution de la maladie**

Indépendamment des conséquences de ces dysfonctions sexuelles sur la qualité de vie des patients, il apparaît que l'évolution de la pathologie psychiatrique se retrouve également modifiée. Plusieurs études ont ainsi cherché à étudier l'impact de ce type d'effet secondaire sur l'attitude des patients envers les antipsychotiques et sur l'observance de leur traitement.

En effet, il s'agissait notamment de l'objectif de l'étude de Lambert et al (15), publiée en 2004 qui, après avoir mis en évidence l'importance et la moins bonne tolérance des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie, étudiait l'association entre la présence actuelle ou antérieure d'effets secondaires et une attitude négative envers les antipsychotiques dans un premier temps, et une mauvaise observance du traitement dans un second temps. Les résultats rapportés dans l'étude ne distinguent donc pas les différents effets indésirables. Ils permettent néanmoins de montrer qu'il existe de manière statistiquement significative une association entre la présence actuelle d'effet secondaire et une opinion négative sur le traitement antipsychotique ainsi qu'une mauvaise adhésion au traitement. Une association est également retrouvée entre l'expérience d'effets secondaires par le passé et une diminution de l'observance actuelle de traitement antipsychotique.

De même, Souaiby et al (19) ont conduit, entre mai et août 2013, une étude transversale sur une population de patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, traités par antipsychotiques et suivis en ambulatoire dans une clinique psychiatrique du Liban. Cette étude avait pour objectif de déterminer la prévalence des dysfonctions sexuelles, de rechercher une association entre la posologie ainsi que le nombre de traitements antipsychotiques et la présence d'une dysfonction sexuelle, et pour finir d'évaluer l'impact des dysfonctions sexuelles sur l'adhésion au traitement antipsychotique. Un total de 95 patients a été inclus dans l'étude (82 hommes et 13 femmes), de moyenne d'âge 41,4 ans. En l'absence d'échelle évaluant les dysfonctions sexuelles au Liban, un auto-questionnaire inspiré de l'UKU SERS et de la Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ) a été créé et approuvé par cinq psychiatres, puis proposé aux patients. Les cinq premiers items de ce questionnaire permettaient d'évaluer la sévérité des dysfonctions, le sixième item concernait le niveau de tolérance de la dysfonction sexuelle et le dernier item concernait le degré d'attribution par le patient de la dysfonction sexuelle au traitement antipsychotique. Par la suite, les patients devaient également remplir un auto-questionnaire, le Medication Adherence Rating Scale (MARS) concernant l'adhésion au traitement. Les résultats de cette étude ont montré que 57,9% des patients ont expérimenté des dysfonctions sexuelles (57,3% chez les hommes et 61,5 chez les femmes). Parmi les patients inclus, 92 ont rempli le questionnaire MARS, dont 56,5% ayant des dysfonctions sexuelles et 43,5% n'en rapportant pas. Ils ont ainsi permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative du score MARS entre le groupe rapportant des dysfonctions sexuelles et

le groupe témoin. En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre la sévérité ou le retentissement de l'atteinte et l'adhésion au traitement. En analyse de régression multivariée, l'attribution de la dysfonction sexuelle au traitement antipsychotique est la seule variable indépendamment et statistiquement associée à une mauvaise observance du traitement.

Les conséquences de la non-observance thérapeutique sur l'évolution des troubles psychotiques ont été étudiées au cours de diverses études par le passé. Ainsi, une revue de la littérature menée par Perkins (20) en 2002 avait pour objectif de recueillir tous les articles publiés entre 1980 et 2002 au sujet de l'observance chez les patients atteints de schizophrénie sur la base de données MEDLINE. La mauvaise observance d'un traitement est retrouvée comme un des principaux facteurs de rechute des troubles psychotiques, et est fortement associée à un taux élevé de ré-hospitalisation et à une plus longue durée d'hospitalisation. En addition, la faible observance des traitements est associée à un mauvais pronostic du trouble psychotique.

## **4. Hypothèses causales aux dysfonctions sexuelles chez le patient atteint de schizophrénie**

### **4.1. Hypothèses pharmacologiques**

#### **4.1.1. Prévalence des dysfonctions sexuelles lors des traitements antipsychotiques**

L'association des dysfonctions sexuelles avec l'utilisation d'antipsychotiques a fait l'objet de nombreuses études telles que l'étude de Byerly et al (21) publiée en 2006. Cette étude transversale et multicentrique, menée aux Etats-Unis, avait pour objectif de comparer l'influence des antipsychotiques de seconde génération sur la fonction sexuelle. Pour cela, 238 patients (120 femmes et 118 hommes), de moyenne d'âge 40,7 ans, ayant un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif et suivis en ambulatoires, ont été inclus dans l'étude. Au cours d'une unique visite, les informations cliniques et thérapeutiques ont été collectées, de même que la présence d'effets secondaires sexuels au moyen de l'échelle ASEX. Les résultats de cette étude montrent une influence statistiquement significative de l'antipsychotique sur la sévérité des dysfonctions sexuelles globales mises en évidence par un score total à l'ASEX plus élevé ( $p = 0,04$ ). En revanche aucune association significative entre la prise d'un antipsychotique et les items de l'ASEX pris séparément n'est retrouvée. De même, il n'existe pas d'association entre la dose des antipsychotiques et le score ASEX dans cette étude. Par ailleurs, cette étude a permis également de montrer de manière significative un moindre

effet de la Quétiapine sur la fonction sexuelle en comparaison avec l'Olanzapine ( $t = 2,45$  ;  $p=0,04$ ). Aucune différence significative n'a été trouvée entre la Risperidone et l'Olanzapine ou encore entre la Risperidone et la Quétiapine. D'autres auteurs ont comparé entre eux les antipsychotiques de seconde génération concernant l'impact sur les fonctions sexuelles. C'est le cas par exemple de Knegtering et al (22) qui ont mené en 2006 une étude ouverte randomisée et prospective afin de mettre en évidence une différence de prévalence des dysfonctions sexuelles lors de l'utilisation de l'Olanzapine ou de la Risperidone. Un total de 46 patients (7 femmes et 39 hommes) hospitalisés ou suivis en ambulatoire, ayant un diagnostic de trouble psychotique ou de trouble schizoaffectif et ayant un projet de relais d'antipsychotique, ont été inclus. Parmi ces 46 personnes, 25 ont été randomisées dans le groupe Olanzapine et 21 dans le groupe Risperidone. Les données concernant les dysfonctions sexuelles ont été collectées par le biais de l'échelle Antipsychotics and Sexual Functioning Scale (ASFQ) à 6 semaines du changement de traitement et un score de sévérité a été créé afin d'évaluer le retentissement de chaque type de dysfonction sexuelle de 0 à 2, 0 étant associé à une absence d'effet secondaire sexuel et 2 à un retentissement important de la dysfonction sexuelle. La posologie moyenne d'antipsychotique administrée était de 9,4 mg/jour d'Olanzapine et 3,4 mg/jour de Risperidone. Les résultats de cette étude montrent une prévalence des dysfonctions sexuelles de 30,4%, soit 52,4% des patients traités par Risperidone depuis 6 semaines contre 12,0% des patients randomisés dans le groupe Olanzapine. La différence entre ces deux groupes apparaît statistiquement significative ( $p=0,008$ ), il existe donc une fréquence plus élevée de ces effets secondaires avec la Risperidone par rapport à l'Olanzapine. Une différence statistiquement significative est également identifiée concernant le score de sévérité des dysfonctions sexuelles, avec un plus fort retentissement dans le groupe Risperidone comparé au groupe Olanzapine ( $p = 0,003$ ) mais cette différence n'a pu être retrouvée que chez les hommes. Une étude similaire, prospective et randomisée, comparant la Quétiapine à la Risperidone a été menée par Knegtering et al en 2004 (23). Elle a permis d'inclure 51 patients (15 femmes et 36 hommes) atteints de trouble psychotique et sur le point de débiter un traitement par Quétiapine ou Risperidone. Un total de 25 personnes a été randomisé dans le groupe Quétiapine et 26 dans le groupe Risperidone. Les posologies moyennes utilisées étaient de 580 mg/jour de Quétiapine et 3,2 mg/jour de Risperidone. Les données concernant les dysfonctions sexuelles ont été collectées par le questionnaire ASFQ à 6 semaines du changement de traitement et le retentissement de chaque dysfonction sexuelle a été évalué par un score de sévérité allant de 0 à 2. Les résultats montrent une prévalence des dysfonctions sexuelles de 32,7% significativement plus élevée dans le groupe Risperidone (50%) par rapport au groupe Quétiapine (16%) ( $p = 0,01$ ). Une différence statistiquement significative est également retrouvée concernant le score de sévérité avec un plus fort retentissement des dysfonctions sexuelles chez les patients traités par Risperidone comparés aux patients traités par Quétiapine ( $p = 0,01$ ).

Bobes et al (24) ont publié en 2003 une étude qui, outre la confirmation des données précédentes, permet également d'étudier l'effet des posologies des antipsychotiques sur la présence des dysfonctions sexuelles. En effet, ils ont conduit une étude transversale en Espagne entre novembre 2000 et décembre 2000, permettant d'inclure 636 patients suivis en ambulatoire pour un diagnostic de schizophrénie et traités par un seul des quatre antipsychotiques parmi la Risperidone, l'Halopéridol, la Quétiapine ou l'Olanzapine pendant un minimum de 4 semaines. Les données démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été collectées pour chaque patient de même que le recueil des dysfonctions sexuelles au moyen de l'échelle UKU modifiée. Parmi les 636 patients inclus, 131 étaient traités par Halopéridol, 43 par Quétiapine, 234 par Risperidone et 228 par Olanzapine. Il existe de manière statistiquement significative un moindre effet de la Quétiapine sur la fonction sexuelle comparée à l'Halopéridol et la Risperidone, ainsi que l'ont montré les études précédentes. Il existe une tendance à une plus grande fréquence des dysfonctions sexuelles chez les patients traités par Olanzapine comparé à la Quétiapine mais ce résultat n'apparaît pas significatif. En revanche, une association significative a été retrouvée entre la dose utilisée de Risperidone ou d'Olanzapine et la présence de dysfonctions sexuelles avec un risque plus élevé pour des doses de Risperidone supérieures à 3 mg/jour comparées à des posologies plus faibles, de même avec des doses d'Olanzapine supérieures à 10 mg/jour comparées à des posologies plus faibles ( $p=0,05$ ). Aucune association entre la dose de Quétiapine et la fréquence des dysfonctions sexuelles n'a été retrouvée.

Cette comparaison des dysfonctions sexuelles en fonction des différents antipsychotiques a été synthétisée dans la revue de la littérature de Dumontaud et al (5). Tout d'abord, sans distinction entre les traitements, les antipsychotiques de première génération sont plus fortement associés aux dysfonctions sexuelles en comparaison aux antipsychotiques de seconde génération. Il existe toutefois une exception, à savoir l'Halopéridol qui, en fonction du dosage, entraînerait moins de dysfonctions sexuelles que la Risperidone. Au sein des antipsychotiques de seconde génération, la Risperidone serait associée au plus fort risque de dysfonctions sexuelles dans les deux genres, notamment à partir de 4 mg/jour. Un relais de la Risperidone vers l'Olanzapine permettrait une amélioration des dysfonctions sexuelles à des posologies inférieures à 10 mg/jour. La Quétiapine serait associée à une amélioration des dysfonctions sexuelles induites par Risperidone ou Halopéridol, notamment en ce qui concerne la libido et la phase orgasmique. Quant à l'Aripiprazole, il s'agit de l'antipsychotique de seconde génération ayant le plus faible risque d'effets secondaires sexuels. La Clozapine serait également associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles pour des posologies supérieures à 250 mg/jour.

Si ces antipsychotiques altèrent tous la fonction sexuelle, ils ne le font pas de la même manière. En effet, Martin Baggaley (25) a publié en 2008 une revue de la littérature permettant de synthétiser les données concernant les types d'effets des différents antipsychotiques sur la fonction sexuelle. La

recherche bibliographique a été conduite en utilisant la base de données PubMed et en incluant les articles publiés depuis 2002. Ainsi, des différences dans le mécanisme d'action ont pu être mises en évidence. La Risperidone entraînerait une diminution de la libido, des dysfonctions de la phase d'excitation sexuelle ainsi que de l'orgasme. L'Halopéridol aurait majoritairement un effet sur la phase de désir sexuel. L'Olanzapine entraînerait davantage de trouble sur la phase du désir sexuel que d'excitation. Pour la Quétiapine, les troubles de la libido seraient très fréquents. Concernant la Clozapine, les dysfonctions seraient plus fréquemment retrouvées chez les hommes à type de trouble de l'érection et de l'éjaculation.

## 4.1.2. Hypothèse dopaminergique

### 4.1.2.1. Actions antidopaminergiques directes

L'activité facilitatrice de la dopamine sur la fonction sexuelle a d'abord été décrite chez les patients atteints de maladie de Parkinson et traités par L-DOPA, précurseur endogène de la dopamine. Par extension, l'activité anti-dopaminergique des antipsychotiques pourrait avoir un impact sur la fonction sexuelle. Giuliano et Allard (26) ont publié en 2001 une mise au point quant à l'implication de la dopamine dans l'activité sexuelle. Ils ont démontré que les neurones dopaminergiques innervent le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, celui-ci intervenant comme régulateur homéostatique du système nerveux autonome et régulant les comportements alimentaires et sexuels. L'injection de faibles doses (5ng) d'apomorphine, agoniste dopaminergique, dans le noyau paraventriculaire provoque des érections chez des rats mâles en l'absence de femelles. Des résultats similaires sont retrouvés lors de l'injection d'agonistes sélectifs des récepteurs D2 mais pas avec les agonistes sélectifs des récepteurs D1, confirmant l'importance de ce récepteur pour la fonction sexuelle. En revanche, l'action facilitatrice des érections induites par l'apomorphine est inhibée lors de l'administration systémique antérieure d'antagonistes des récepteurs D1, le SCH23390, ou D2, comme le sulpiride. Cette action pro-érectile de l'apomorphine est également abolie par l'administration d'halopéridol, antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux, et non par la dompéridone, antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques. Cela prouve la participation des récepteurs dopaminergiques centraux dans l'activité sexuelle. La dopamine interviendrait également dans la motivation sexuelle chez les rats femelles et mâles. Chez la femelle, la posture en lordose reflète la réceptivité à l'accouplement, ce comportement passif est donc assimilé à la motivation sexuelle. La stimulation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 ont révélé une majoration des réponses lordotiques chez les femelles, donc une augmentation de la motivation sexuelle. Chez les mâles, la motivation à copuler est reflétée par le délai d'intromission. L'injection d'apomorphine dans le nucleus

accumbens diminue le délai d'intromission chez les rats mâles, mais ces résultats ne sont pas retrouvés lorsque l'agoniste est injecté dans le striatum. L'injection d'antagonistes dopaminergiques dans le nucléus accumbens diminue le nombre d'intromissions lorsque le rat est en présence d'une femelle non réceptive, mais n'a pas montré d'effet lorsqu'ils sont en présence d'une femelle réceptive. D'autres tests sont décrits montrant un contrôle de la motivation sexuelle par la dopamine dans le noyau accumbens, c'est le cas notamment du test de la chambre à deux niveaux dans lequel le rat poursuit la femelle d'un niveau à l'autre après chaque intromission, le nombre de niveaux parcourus en un temps fixé étant le reflet de la phase anticipatoire de l'activité sexuelle et donc de la motivation. L'halopéridol a montré un effet inhibiteur de cette phase anticipatoire mais pas des capacités de copulation. Enfin, des dosages de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens révèlent une augmentation de ces concentrations chez les rats mâles exposés, à travers une barrière, à une femelle en période de reproduction, ainsi que durant la copulation, ce qui n'est pas retrouvé lorsque la femelle n'est pas en période reproductive. De même, les concentrations de dopamine dans le striatum augmentent durant la copulation, ce qui suggère l'implication de la dopamine pour la participation motrice de l'activité sexuelle. Le blocage dopaminergique au niveau de la boucle nigro-striée explique l'apparition du syndrome extra-pyramidal sous antipsychotiques et laisse imaginer les difficultés locomotrices que représente l'acte sexuel bien que n'ayant aucun impact sur la fonction sexuelle elle-même.

#### 4.1.2.2. Actions antidopaminergiques indirectes

##### 4.1.2.2.1. *Prévalence de l'hyperprolactinémie sous antipsychotiques*

Le mécanisme pharmacologique impliqué dans les dysfonctions sexuelles induites par antipsychotiques le plus documenté est l'induction d'une hyperprolactinémie. En effet, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence une forte prévalence d'hyperprolactinémie chez les patients atteints de schizophrénie. Bushe et al (27) ont conduit une étude au Royaume-Uni permettant d'étudier la prévalence de l'hyperprolactinémie chez les patients sous antipsychotiques. 178 patients traités par antipsychotiques ont pu être inclus dans l'étude transversale et des prolactinémies ont été recueillies chez ces patients inclus. Les résultats montrent que 33% des patients présentent une hyperprolactinémie, soit 17,6% chez les hommes et 47,3% chez les femmes. En comparaison, dans la population générale, l'hyperprolactinémie touche 0,7% des hommes et 2,5% des femmes (28).

Cette hyperprolactinémie a majoritairement été mise en évidence avec les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération. L'étude transversale de Zhang et al, publiée en 2018 (29) et menée en Chine avait pour objectif d'investiguer l'association entre les taux de prolactine sérique et les dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie et traités par antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération. Cette

étude a permis d'inclure 118 patients (55 hommes et 63 femmes) hospitalisés entre septembre 2017 et juillet 2018. Le recueil des données concernant les dysfonctions sexuelles a été réalisé en utilisant le questionnaire ASEX traduit en Mandarin et un bilan sanguin a été effectué afin de doser certaines hormones gonadiques de même que la prolactine, la TSH et les hormones thyroïdiennes. L'hyperprolactinémie est définie dans cette étude par des taux supérieurs à 25 ng/mL chez la femme et 20 ng/mL chez l'homme. Les données démographiques et cliniques ont également été recueillies. Un total de 61 patients présentait des dysfonctions sexuelles dans cette étude, 57 n'en rapportaient pas. Une comparaison des données démographiques, cliniques et hormonales a été effectuée entre ces deux groupes de patients afin de mettre en évidence les facteurs de risque associés aux dysfonctions sexuelles. Parmi ces facteurs de risque, l'hyperprolactinémie est significativement associée à la présence de dysfonction sexuelle (91% contre 17,5% chez les patients n'ayant pas de dysfonction sexuelle  $p=0,000$ ).

Si ce type d'effets secondaires était effectivement connu avec les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, l'arrivée des antipsychotiques de seconde génération a fait espérer leur disparition. L'étude de Kirino (30), publiée en 2017, évalue l'incidence des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie et traités par antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération. Dans cette étude transversale conduite au Japon, 87 patients ont été inclus, dont 36 hommes et 51 femmes avec une moyenne d'âge de 39,16 ans. Parmi ces patients, 97,7% recevaient un traitement par antipsychotique de 2<sup>nde</sup> génération. L'existence d'une dysfonction sexuelle a été recueillie par un questionnaire non détaillé dans l'article, et un dosage sanguin a permis de mesurer la prolactine sérique avec des taux considérés comme normaux entre 1,5 et 9,7  $\mu\text{g/mL}$  chez les hommes et 1,4 et 14,6  $\mu\text{g/mL}$  chez les femmes. Parmi les 87 patients, seuls 81 ont répondu au questionnaire et 48,1% ont indiqué avoir des dysfonctions sexuelles. Les résultats de l'étude ont montré une différence statistiquement significative des taux de prolactine avec une moyenne plus élevée chez les patients ayant une dysfonction sexuelle (21,43  $\mu\text{g/mL}$ ) en comparaison aux patients ne rapportant pas ce type d'effet secondaire (9,18  $\mu\text{g/mL}$ ) ( $p=0,02$ ).

Si l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques est effectivement un facteur de risque de dysfonction sexuelle, il existe des différences considérables entre les différents antipsychotiques comme l'attestent van Bruggen et al (31). En effet, ils ont conduit une étude transversale à Amsterdam dans le but d'évaluer les taux hormonaux chez les patients ayant un premier épisode psychotique et de comparer ces résultats en fonction des deux antipsychotiques utilisés, la Risperidone et l'Olanzapine. Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés entre 16 et 28 ans et être hospitalisés pour un premier épisode psychotique traité par Risperidone ou Olanzapine depuis au moins 6 semaines. Un recueil de données concernant l'IMC, la condition physique des patients, la présence d'une gynécomastie ou d'une galactorrhée, ou encore la consommation de toxiques était réalisé. Le

QSD (Questionnaire for Sexual Dysfunction) a permis d'évaluer les différentes phases de l'activité sexuelle auprès des patients inclus de même que la satisfaction des relations sexuelles et la fréquence des activités sexuelles. Un dosage de la prolactine et du 17 $\beta$ estradiol était effectué pour chaque patient. Un total de 40 patients (35 hommes et 5 femmes) a été inclus dans l'étude, dont 23 patients traités par Olanzapine, avec une posologie moyenne de 13,4mg/j, et 17 patients utilisaient un traitement par Risperidone à une posologie moyenne de 3,3 mg/j. Des différences statistiquement significatives ont été retrouvées concernant les taux de prolactine et de 17  $\beta$ estradiol entre les deux groupes de traitement, la Risperidone étant associée à une prolactinémie plus élevée par rapport à l'Olanzapine et à des dosages plus faibles de 17  $\beta$ estradiol. Les résultats ont également montré une association significative de la prolactinémie avec les doses de Risperidone utilisées ( $p=0,05$ ), ce qui n'a pas été repéré avec l'Olanzapine. Des résultats comparables ont été obtenus par l'étude transversale de Satish Kumar et Sinha (32) conduite en Inde en 2015. Cette étude avait pour objectif de comparer la fréquence des dysfonctions sexuelles entre les traitements par Olanzapine, Risperidone et Clozapine, de même que les effets de ces traitements sur les taux de prolactine chez des patients ayant un diagnostic de schizophrénie et étant stabilisé par un de ces trois traitements depuis un minimum de 6 mois. L'étude a permis d'inclure, entre juin 2010 et février 2011, 103 patients dont 31 étaient traités par Olanzapine, 23 par Risperidone, 19 par Clozapine et 30 témoins ne souffrant pas de trouble psychiatrique. Des questionnaires tels que le BPRS, UKU-SERS ou Sexual Functioning Questionnaire (SFQ) ont été administrés aux patients afin de recueillir des données concernant la sévérité des symptômes psychiatriques et les effets secondaires, notamment sexuels. Les résultats de cette étude montrent l'absence de différence significative entre des trois groupes de traitement sur le plan socio-démographique et clinique. Dans le groupe de patients traités par Risperidone, 86% ont rapporté souffrir de dysfonction sexuelle, contre 58,3% dans le groupe Olanzapine et 32% dans le groupe Clozapine. Les taux de prolactine montrent également des différences significatives avec des prolactinémies significativement plus élevées dans le groupe Risperidone en comparaison aux patients traités par Olanzapine et Clozapine. Kirino (30), dans son étude transversale, a pu également comparer les prolactinémies des patients inclus en fonction des traitements utilisés. Parmi les 87 patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, 53 avaient un traitement antipsychotique en monothérapie. Parmi ces 53 patients, 60,4% étaient traités par Aripiprazole, 11,3% par Quétiapine, 15,1% par Olanzapine, 3,8% par Risperidone. Les résultats de l'étude montrent que l'Aripiprazole est l'antipsychotique présentant, de manière statistiquement significative ( $p=0,02$ ), le plus faible risque d'augmenter la prolactinémie.

#### 4.1.2.2.2. *Régulation et rôle de la prolactine*

Un article publié par Bostwick et al en 2009 (33) permet de synthétiser les connaissances existant autour de l'hyperprolactinémie. La prolactine est une hormone polypeptidique faisant partie de la famille des hormones de croissance et est majoritairement sécrétée par les cellules lactotropes au niveau de la partie antérieure de la tige pituitaire. Elle peut également être produite par les cellules adipeuses et certains autres tissus. Sa sécrétion est pulsatile et suit un rythme circadien avec un nadir dans les 6 heures suivant le lever et un pic de sécrétion durant le sommeil. La prolactine peut transitoirement s'élever lors de certaines situations comme les repas, le stress et l'activité sexuelle. La régulation de cette hormone fait intervenir la sérotonine qui, par les récepteurs 5HT1A et 5HT2A exerce un contrôle positif sur la sécrétion de prolactine. Les œstrogènes exercent également un contrôle positif sur la sécrétion de prolactine. Le principal contrôle de la synthèse de prolactine est réalisé par le contrôle négatif de la dopamine (Prolactine Inhibiting Factor, PIF) qui se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D2. Les effets à court terme d'une hyperprolactinémie incluent les dysfonctions sexuelles de même que des perturbations du cycle menstruel, une gynécomastie, une galactorrhée ou encore une infertilité chez les femmes. Sur le long terme, l'hyperprolactinémie peut avoir un effet sur la densité minérale osseuse et provoquer une ostéoporose.

L'étude de Knegtering et al (34) publiée en 2008 s'est intéressée à la part de responsabilité de l'hyperprolactinémie dans la dysfonction sexuelle chez les patients traités par antipsychotiques. Pour cela ils ont inclus, dans leur étude menée aux Pays-Bas entre 1997 et 2002, des patients hospitalisés ou non et traités par antipsychotiques depuis six semaines. Au total, 264 patients (186 hommes et 88 femmes), ayant une moyenne d'âge de 27 ans, ont pu être inclus et ont été interrogés sur les modifications de leur fonction sexuelle depuis les 6 semaines de traitement au moyen de l'ASFQ. Les taux de prolactine étaient également dosés après les six semaines de traitement. Des échelles cliniques telles que la PANSS et CGI ont été réalisées. Les patients étaient divisés en deux groupes, en fonction de si leur traitement était hyperprolactinémiant (Risperidone, Halopéridol, Sulpiride par exemple) ou non (Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Sertindole) et la distribution de l'hyperprolactinémie était divisée en cinq quintiles afin de faciliter l'interprétation. Les auteurs ont quantifié la Fraction Attribuable à la Population (PAF), c'est-à-dire la proportion d'effets secondaires sexuels qui auraient pu être empêchée si l'exposition aux antipsychotiques hyperprolactinémiant était évitée chez cette population. Tous les patients inclus avaient un diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV, et parmi eux 45 étaient traités avec un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération et 215 patients avec un antipsychotique de 2<sup>nde</sup> génération. En ce qui concerne les dysfonctions de l'excitation et de l'orgasme dans les deux sexes, les résultats ont montré une forte association avec les taux sériques de prolactine et avec les antipsychotiques hyperprolactinémiant. La PAF était de 43% après ajustement sur le sexe

et l'âge, ce qui signifie que la portion d'effets secondaires sexuels attribuable aux antipsychotiques hyperprolactinémiant est de 43%. En ajustant sur le taux de prolactine sérique, la PAF diminue mais reste élevée à 27%. En ce qui concerne les dysfonctions érectiles et de l'éjaculation chez les hommes, leur émergence était fortement associée aux antipsychotiques hyperprolactinémiant (OR 2,3) et avec les taux sériques de prolactine. La PAF était de 32%, mais cette proportion est largement réduite à 11% après ajustement sur la prolactine sérique.

#### 4.1.2.2.3. *Mécanismes physiopathologiques de l'hyperprolactinémie*

Le mécanisme pharmacologique par lequel les antipsychotiques induisent une hyperprolactinémie a fait l'objet de nombreux articles. Nous pouvons citer par exemple l'article de Besnard et al (35), publié en 2014, qui est une mise au point sur les connaissances concernant l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques. L'effet thérapeutique des antipsychotiques est lié au blocage des récepteurs D2 de la dopamine mais ce mécanisme est également à l'origine de nombreux effets secondaires tels que l'hyperprolactinémie. Le blocage du PIF conduit à une levée d'inhibition de la dopamine sur la synthèse et la sécrétion de prolactine. Il existe tout de même une hétérogénéité entre les antipsychotiques comme cela a été démontré antérieurement. Les antipsychotiques de seconde génération entraînent un blocage transitoire de ces récepteurs ce qui expliquerait des hyperprolactinémies après l'administration puis une normalisation dans les 12 à 24 heures. L'effet hyperprolactinémiant de la Risperidone et de l'Amisulpride apparaît nettement supérieur à celui des autres antipsychotiques de seconde génération. Cela est lié à un plus faible passage de la barrière hématoencéphalique et, ainsi, une plus grande fixation sur les récepteurs D2 de l'hypophyse que de la zone striée. L'Olanzapine a une affinité pour les récepteurs D2 inférieure à celle pour les récepteurs 5HT2 et l'occupation des récepteurs est de plus courte durée qu'avec la Risperidone. La Clozapine, quant à elle, agit plus spécifiquement sur les récepteurs D1 que D2, ainsi que sur les récepteurs de l'histamine et les récepteurs 5HT2. Son effet thérapeutique serait expliqué par une modification du fonctionnement des neurones dopaminergiques au niveau pré et post-synaptique. De par son action directe sur les neurones tubéro-infundibulaires, la Clozapine n'induirait pas d'hyperprolactinémie sur le long terme même si cela peut survenir de manière fugace en début de traitement. L'Aripiprazole étant un agoniste antagoniste, il permettrait de normaliser la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire et la prolactinémie.

Certains polymorphismes génétiques des récepteurs dopaminergiques pourraient avoir une influence sur les atteintes sexuelles. Zhang et al (36) ont publié en 2011 une étude transversale conduite en Chine. Cette étude avait pour objectif de déterminer l'influence de polymorphismes génétiques des récepteurs dopaminergiques D2 sur les taux sériques de prolactine et sur la présence

de dysfonctions sexuelles induites par les antipsychotiques. Les patients éligibles à l'inclusion devaient être des hommes ayant une relation conjugale stable depuis un minimum de 6 mois, un âge entre 25 et 45 ans et un traitement antipsychotique en monothérapie depuis un minimum de 6 mois. Un total de 100 hommes atteints de schizophrénie et suivis en ambulatoire a été inclus dans l'étude. Les données démographiques et cliniques telles que la PANSS ont été collectées, de même que la présence de dysfonction sexuelle à l'aide de l'ASEX et de l'International Index of Erectile Function (IIEF-5) (Annexe 1). Les taux sériques de prolactine ont été recueillis pour chaque patient et une étude du génotype a été réalisée concernant les gènes DRD2 et eNOS, ce dernier étant le gène codant pour l'Oxyde Nitrique Synthase. Parmi les 100 personnes incluses, 47 ont rapporté une dysfonction sexuelle à l'ASEX contre 53 témoins ne souffrant pas de dysfonction sexuelle. Avec l'IIEF-5, les résultats sont similaires avec 45 hommes ayant rapporté des dysfonctions érectiles. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes et l'association entre la présence de dysfonction sexuelle et un polymorphisme génétique a pu être évaluée. Les résultats de cette étude montrent une association significative entre le polymorphisme -141C Del du gène DRD2 et une fréquence inférieure de dysfonction sexuelle à l'ASEX (OR 0,26 ;  $p=0,003$ ). Cet allèle serait considéré comme un facteur protecteur des dysfonctions sexuelles induites par antipsychotiques. Cette tendance existe également avec l'IIEF-5 mais l'association n'est pas statistiquement significative. Les autres polymorphismes étudiés, sur le gène eNOS et le DRD2 Taq1 A n'ont pas révélé de différence significative entre les cas et les témoins. Les taux de prolactine révèlent également une association significative avec le polymorphisme DRD2 -141C, le génotype homozygote Ins/Ins étant plus fortement associé à des valeurs élevées de prolactine en comparaison au génotype Del ( $p=0,004$ ). Ces polymorphismes ont été étudiés dans cette étude car ils sont associés à la densité de récepteurs D2, la diminution des récepteurs engendrant une plus forte vulnérabilité du blocage dopaminergique. Une méta-analyse publiée en 2016 par Miura et al (37) avait également pour objectif d'évaluer l'association entre le polymorphisme du gène DRD2 et l'élévation des taux de prolactine. La revue de la littérature a été conduite en utilisant les bases de données Pubmed, Web of Science et PsychInfo et a permis d'inclure les articles publiés jusqu'à mai 2015 qui évaluaient l'association des polymorphismes Taq1A ou -141C Ins/Del du gène DRD2 et les taux de prolactine chez les patients traités par antipsychotiques. Aucun critère concernant le diagnostic ou l'âge n'était pris en compte à l'inclusion et les études concernant l'Aripiprazole étaient exclues. Cette méta-analyse a inclus 11 études, soit un total de 1034 patients concernant le polymorphisme Taq1A, et 4 études avec un total de 451 patients concernant le polymorphisme -141C Ins/Del. La moyenne d'âge des patients inclus était de 32,5 ans. Parmi les 11 études, 5 ciblaient les patients atteints de schizophrénie, 4 études incluaient uniquement des patients d'origine asiatique, 3 ne concernaient que des patients caucasiens et 4 ne ciblaient pas d'origine ethnique. Les résultats de cette revue de la littérature ont montré que dans la population générale, il

n'y avait pas d'association statistiquement significative entre ces deux polymorphismes et la prolactinémie, bien qu'une tendance à une différence des taux de prolactine soit visible entre les patients porteurs ou non de l'allèle A1 du gène Taq1A. En revanche dans le sous-groupe des patients atteints de schizophrénie, les taux de prolactine apparaissent supérieurs de manière statistiquement significative chez les patients porteurs de l'allèle A1 du gène Taq1A en comparaison aux patients non porteurs de cet allèle. Dans cette méta-analyse, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le polymorphisme -141C Ins/Del et les taux de prolactine dans le sous-groupe de patients atteints de schizophrénie. Les études incluant des patients asiatiques ne montrent pas de différence statistiquement significative concernant l'association entre un des polymorphismes et la prolactinémie même si une tendance à des taux plus élevés de prolactine sont repérés chez les personnes porteuses de l'allèle A1. Aucune différence statistiquement significative n'apparaît dans les articles incluant des personnes d'origine caucasienne.

### 4.1.3. Autres hypothèses pharmacologiques

#### 4.1.3.1. La voie antisérotoninergique

Il semble que d'autres voies pharmacologiques soient impliquées dans l'induction d'effets secondaires sexuels par les antipsychotiques, comme le supposaient déjà d'anciens articles tels que celui de Meston et Gorzalka (38) publié en 1992. En effet dans cette revue de la littérature, Meston et Gorzalka soulignent l'importance de l'activité sérotoninergique dans la fonction sexuelle, notamment du récepteur 5-HT<sub>2</sub> qui auraient un rôle facilitateur de l'activité sexuelle. Le blocage de ces récepteurs par les antipsychotiques pourrait ainsi altérer la fonction sexuelle.

##### 4.1.3.1.1. *Etudes expérimentales sur des modèles animaux*

De nombreuses études sur le sujet ont utilisé des modèles animaux. C'est le cas de Uphouse (39) qui publie en 2014 une revue de la littérature permettant de résumer les effets des traitements altérant le fonctionnement sérotoninergique et leur impact sur le comportement sexuel des animaux. Dans cette étude, quatre principaux récepteurs à la sérotonine sont étudiés en observant l'effet d'agonistes ou d'antagonistes sélectifs sur la réponse sexuelle. Il apparaît ainsi que les agonistes du récepteur 5-HT-1A entraînent une inhibition de la lordose chez les femelles. Cet effet serait d'autant plus rapide que l'agoniste sérotoninergique est directement introduit dans l'hypothalamus médiobasal. Le récepteur 5-HT-1B aurait une réponse inverse puisqu'un agoniste de ce récepteur facilite l'activité sexuelle en comparaison à un antagoniste qui l'inhibe. Concernant les récepteurs 5-HT-2, les antagonistes, tels que les antipsychotiques, entraîneraient une diminution de la réponse de

lordose chez les rats femelles. Deux sous-types de récepteurs sont étudiés, à savoir le 5-HT-2A prépondérant en périphérie et le 5-HT-2C majoritairement présent au niveau de l'hypothalamus. En fonction de l'affinité de l'antagoniste pour le sous-type de récepteur et le niveau d'administration, hypothalamique ou périphérique, l'inhibition de l'activité sexuelle serait plus ou moins présente. Enfin, l'antagonisation du récepteur 5-HT-3 inhiberait le phénomène de lordose chez les rats femelles.

Frohlich et al (40) publient en 2000 une revue de la littérature permettant de proposer de potentiels mécanismes par lesquels l'activité sérotoninergique périphérique impacte la fonction sexuelle féminine. En effet, de nombreuses cellules contenant de la sérotonine sont retrouvées au niveau des organes génitaux féminins des mammifères, mais également dans les vaisseaux, dans lesquels ce neurotransmetteur est stocké dans les plaquettes. Une des premières fonctions de la sérotonine en périphérie est de réguler le tonus des vaisseaux et le flux sanguin. Ce sont les récepteurs 5-HT-2A qui permettraient de médier la vasoconstriction par la sérotonine alors que les récepteurs 5-HT-1 faciliteraient la vasodilatation. L'altération de ces capacités pourrait, au vu de leur localisation dans l'appareil génital, entraîner des dysfonctions sexuelles. Dans leur revue de la littérature, des études réalisées chez les rats montrent également l'action de la sérotonine sur les muscles lisses. En effet le blocage des récepteurs 5-HT-2 en périphérie empêcherait partiellement la contraction des muscles lisses, pouvant être impliqués dans l'activité sexuelle.

Pour confirmer l'importance de la voie sérotoninergique dans la fonction sexuelle, d'autres études ont porté sur le transporteur à la sérotonine. C'est le cas de Chan et al (41) qui a publié en 2011 une étude prospective sur des rats génétiquement modifiés. Dans cette étude, 3 génotypes différents concernant le transporteur à la sérotonine chez le rat sont comparés : les rats dits sauvages SERT (+/+), exprimant le transporteur à la sérotonine ; les rats génétiquement modifiés homozygotes SERT (-/-) qui ne possèdent pas le transporteur à la sérotonine ; et enfin les rats hétérozygotes SERT (+/-) exprimant partiellement le transporteur à la sérotonine. Ce transporteur intervient dans la recapture de la sérotonine, son absence entraînant une augmentation de la concentration de la sérotonine dans la synapse pouvant conduire à une désensibilisation des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2C en particulier, à l'origine d'effets secondaires sexuels. L'étude expérimentale a duré 14 semaines et a permis de comparer ces trois groupes en fonction de différents paramètres concernant la fonction sexuelle tels que le nombre de montées, d'intromissions et d'éjaculations, la latence de montée, d'intromission et d'éjaculation ou encore le délai post-éjaculatoire. Ces données sont comparées dans un premier temps sans ajout de traitement agoniste ou antagoniste, puis avec administration d'un agoniste dans l'expérimentation 1, d'un antagoniste dans l'expérimentation 2 et des deux associés au cours de l'expérimentation 3. Les résultats montrent l'importance de ce transporteur SERT dans la fonction sexuelle puisque l'activité sexuelle est significativement diminuée chez les rats ne possédant pas ce

transporteur en comparaison aux autres rats. La réponse aux agonistes et antagonistes est significativement différente en fonction du génotype également.

#### 4.1.3.1.2. *Etudes en population clinique*

Bishop et al (42) ont conduit une étude aux Etats-Unis afin de mettre en évidence l'impact des polymorphismes génétiques des gènes codant pour le récepteur 5-HT-2A sur les dysfonctions sexuelles induites par antidépresseurs. Cette étude, publiée en 2006, permet notamment d'étudier l'association entre certains polymorphismes, comme le 5-HT2A -1438 G/A, codant pour le promoteur du gène, ou encore le GNB3 C825 T codant pour la protéine G du récepteur, et la présence de dysfonctions sexuelles induites par les antidépresseurs. Pour cela, ils ont inclus 81 patients, âgés entre 18 et 40 ans, traités par antidépresseurs de type ISRS depuis au moins 6 semaines et n'ayant pas de dysfonction sexuelle avant l'introduction d'antidépresseur. Un entretien permettait de récolter des données concernant les symptômes de dépression, les dysfonctions sexuelles au moyen du CSFQ, et un prélèvement d'ADN pour réaliser les analyses génétiques. Les résultats de cette étude révèlent l'association statistiquement significative entre le polymorphisme génétique 5-HT2A – 1438 G/A et la présence de dysfonction sexuelle. En effet les patients homozygotes 5-HT2A -1438 GG ont significativement plus de risque d'avoir des dysfonctions sexuelles induites par antidépresseurs en comparaison aux patients GA ou AA ( $p=0,041$ ). Cela montre l'impact de ce récepteur, également ciblé par les antipsychotiques, dans la fonction sexuelle. Néanmoins cela reste controversé, ces données n'étant pas retrouvées par l'étude pangénomique de Burri et al (43) publiée en 2012.

#### 4.1.3.2. *La voie anti-adrénérquique*

Des cas reportés de priapisme sous antipsychotiques laissent également supposer la participation de la voie adrénérquique dans l'apparition d'effets secondaires sexuels. Sood et al (44) ont publié en 2008 une revue de la littérature permettant d'inclure les cas reportés de priapisme sous antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération en utilisant les bases de données Pubmed et Ovid. Un total de 50 articles a pu être inclus et a permis de synthétiser les données concernant les antipsychotiques inducteurs de priapisme de même que le dosage utilisé lors de la survenue de cet effet secondaire. La Risperidone est l'antipsychotique de 2<sup>nd</sup>e génération associé au plus grand nombre de cas de priapisme induit par antipsychotique, soit 20 cas reportés sur les 50 articles inclus. La Risperidone est également l'antipsychotique de 2<sup>nd</sup>e génération ayant la plus forte affinité avec les récepteurs  $\alpha$ -adrénérquiques et ayant la plus forte activité anti-adrénérquique. L'Olanzapine est associée à 12 cas de priapisme et possède également une activité de blocage des récepteurs  $\alpha$ 1- et  $\alpha$ 2- adrénérquiques. La Clozapine, premier antipsychotique de 2<sup>nd</sup>e génération pour lequel ce type d'effet secondaire a été retrouvé, est

également associé à une dizaine de cas de priapisme. La Quétiapine, ayant également une activité anti-adrénergique par blocage des récepteurs  $\alpha$ 1- et  $\alpha$ 2 adrénergiques, a été plus récemment impliquée dans des reports de priapisme avec un total de 5 cas inclus. Cet effet secondaire s'explique par un blocage des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques, potentialisé par le blocage des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques, au niveau du muscle lisse caverneux du pénis pour obtenir un relâchement de ces muscles et une ouverture des espaces sinusoides. Cela entraîne une compression des veines et une stase du flux sanguin dans les artérioles et les sinusoides nécessaire à l'érection. Une stimulation sympathique est nécessaire pour obtenir une détumescence et le maintien à l'état flaccide basal.

D'anciennes études expérimentales, menées sur des rats, avaient déjà montré l'effet stimulant sur la fonction sexuelle des substances anti-adrénergiques. C'est le cas par exemple de Smith et al (45) qui a publié en 1987 une étude ayant pour objectif d'étudier l'effet du Yohimbine, de l'Idazoxan et de la Delequamine, tous trois permettant le blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques de manière plus ou moins sélective, sur l'activité sexuelle des rats. Pour cela, les paramètres étudiés ont inclus par exemple la latence des montées, la latence de l'intromission, la latence de l'éjaculation, l'intervalle post-éjaculatoire et l'intervalle inter copulatoire. Les résultats de cette étude montrent que les trois substances utilisées, ont de manière significative, un effet facilitateur de l'activité sexuelle avec une diminution de l'intervalle inter copulatoire et de la latence d'éjaculation.

Si les antipsychotiques, par le biais de leur activité anti-adrénergique, ont un rôle facilitateur de l'activité sexuelle, ils sont tout de même impliqués dans des troubles de l'éjaculation. En 2004, Loh et al (46) publient un report de cas sur un patient de 51 ans traité par Risperidone pour une schizophrénie et présentant des éjaculations rétrogrades. En dehors de cet effet secondaire, le patient ne présentait aucune autre dysfonction sexuelle, ce qui laisse supposer la participation de la voie adrénergique. En effet, l'activité adrénolytique des antipsychotiques peut altérer le fonctionnement du sphincter de la vessie. Le liquide séminal est alors orienté dans la vessie plutôt que vers l'urètre lors de l'éjaculation, ayant pour conséquence l'éjaculation rétrograde.

#### 4.1.3.3. La voie anticholinergique

Certains auteurs se sont également intéressés au rôle de l'acétylcholine dans le comportement sexuel, et pour cela les études expérimentales conduites sur des rats sont nombreuses. Floody a publié en 2014 une revue permettant de synthétiser les connaissances concernant le rôle de l'acétylcholine sur le contrôle de l'activité sexuelle chez les mammifères. Deux types de récepteurs cholinergiques sont répertoriés, les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques. Certaines études ont démontré le rôle des récepteurs nicotiques dans l'initiation de l'activité sexuelle en comparant l'effet de l'oxotrémorine, agoniste muscarinique, et du carbachol, agoniste des deux types de récepteurs,

permettant d'associer une différence à l'effet agoniste nicotinique. Les résultats ont révélé des différences de comportement sexuel des rats entre les deux types de traitement, confirmant une implication des récepteurs nicotiques dans l'activité sexuelle. Pour étudier les récepteurs muscariniques, la scopolamine et l'atropine ont été utilisées chez les rats afin d'analyser l'effet de ces antagonistes muscariniques sur le comportement sexuel. Des perturbations de l'activité sexuelle chez les rats ont été décrites après un traitement par scopolamine avec une incapacité totale à copuler. Les effets de ces substances diffèrent d'une espèce de mammifère à l'autre, mais l'implication de l'acétylcholine dans le comportement sexuel des mammifères mâles reste évidente. L'oxotremorine a montré un effet facilitateur de l'activité sexuelle chez les rats lorsqu'elle est introduite près de l'aire pré optique médiale, et au contraire un effet inhibiteur de la copulation lors de son injection dans les ventricules, ce qui montre la nécessité d'une homéostasie de la voie cholinergique dans l'activité sexuelle. Chez les rats femelles, le système nicotinique ne semble pas impacter l'activité sexuelle au contraire du système muscarinique. Les agonistes muscariniques semblent jouer un rôle facilitateur du comportement sexuel, notamment de la réponse de lordose chez le rat, et les antagonistes muscariniques un rôle inhibiteur.

Fond et al (47) ont publié en 2019 une étude de cohorte conduite en France dont l'objectif était de déterminer la prévalence des dysfonctions sexuelles chez des patients atteints de schizophrénie, suivis en ambulatoire et stable, et d'étudier les facteurs de risque associés à cette dysfonction sexuelle. Les données socio-démographiques, cliniques, pharmacologiques et biologiques ont été collectées, de même que la présence de dysfonction sexuelle au moyen du SFQ. Pour cela, 237 participants (145 hommes et 92 femmes) ont été inclus. Parmi eux, 40,5% ont rapporté des dysfonctions sexuelles. Les analyses statistiques ont pu retrouver une association statistiquement significative avec plusieurs facteurs, notamment la prescription de médicaments anticholinergiques (OR=2,65, p=0,02). Cela confirme donc le rôle joué de la voie cholinergique, ciblée également par certains antipsychotiques, dans la fonction sexuelle.

#### 4.1.3.4. La voie antihistaminique

Certains antipsychotiques, tels que l'Olanzapine, ont également une affinité pour les récepteurs histaminergique H1 et exercent une activité d'antagoniste. Peu d'auteurs ont étudié l'impact de l'activité antihistaminique sur la fonction sexuelle. White et Rumbold (48) ont publié une revue en 1988 sur les effets de l'histamine et des antagonistes sur le comportement. Concernant les dysfonctions sexuelles, ce sont essentiellement les antagonistes des récepteurs H2, comme la cimétidine, qui semblent avoir un impact, notamment dans la diminution du désir sexuel. Le principal

mécanisme pouvant être impliqué dans les dysfonctions sexuelles induites par les antihistaminiques H1 serait l'effet de sédation décrit, diminuant les capacités psychomotrices.

## **4.2. Influence de la pathologie psychiatrique sur la fonction sexuelle**

### **4.2.1. Symptômes de la schizophrénie**

Si l'implication des antipsychotiques dans les dysfonctions sexuelles est évidente chez les patients atteints de schizophrénie, d'autres hypothèses restent à l'étude. Certains auteurs ont identifié que la physiopathologie de la schizophrénie elle-même pouvait avoir un rôle important, la dysfonction sexuelle étant alors considérée comme un symptôme de ce trouble. Pour cela, des auteurs se sont intéressés aux patients atteints de schizophrénie et naïfs de tout traitement antipsychotique. C'est le cas de Ravichandran et al (49) qui publient en 2019 une étude transversale conduite en Inde dont l'objectif était d'identifier la prévalence et les facteurs de risque des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie naïfs de traitement. Pour cela 100 hommes ayant un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie, ayant une moyenne d'âge de 31 ans, hospitalisés ou suivis en ambulatoire, et ne prenant pas de traitement antipsychotique depuis au moins 6 mois, ont été recrutés entre décembre 2012 et novembre 2013. Outre les données cliniques et démographiques, les informations concernant les dysfonctions sexuelles ont pu être recueillies au moyen d'échelles telles que l'IIEF et le DSM-IV-TR. Les résultats de cette étude révèlent une prévalence des dysfonctions sexuelles selon le DSM-IV-TR de 17%, majorée à 70% lors de l'exclusion du critère de « détresse cliniquement significative ». Ces résultats permettent d'envisager que les antipsychotiques ne sont pas seuls en cause dans les dysfonctions sexuelles et que la pathologie elle-même est impliquée.

Les dysfonctions sexuelles peuvent donc être présentes avant tout traitement, notamment dès le premier épisode psychotique, mais elles peuvent également apparaître de manière plus précoce encore comme le montrent Marques et al (50) dans leur étude transversale publiée en 2012. Cette étude, conduite au Royaume-Uni, avait pour objectif de comparer la prévalence des dysfonctions sexuelles entre les patients atteints de schizophrénie, les patients dits à Ultra-Haut-Risque (UHR) et les témoins. Pour cela 31 individus d'une moyenne d'âge de 26,8 ans et remplissant les critères UHR à la CAARMS ont été inclus ainsi que 37 patients ayant un premier épisode psychotique avec une moyenne d'âge de 28,5 ans et 56 témoins. Parmi les patients présentant des symptômes psychotiques, 29 prenaient un antipsychotique de 2<sup>nd</sup>e génération, 3 un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération et 5 étaient naïfs de traitement. Le recueil des données concernant la fonction sexuelle a été réalisé au moyen de l'auto-questionnaire SFQ indiquant une dysfonction sexuelle lors de scores supérieurs à 8. Pour les patients atteints de schizophrénie, la sévérité des symptômes a été recueillie au moyen de la PANSS,

et la présence de symptômes dépressifs au moyen de la Calgary Depression Scale. Les résultats de cette étude montrent une prévalence des dysfonctions sexuelles de 65% dans le groupe des patients présentant leur premier épisode psychotique et de 50% dans les groupes UHR. Dans le groupe témoin, 21% des personnes rapportaient une dysfonction sexuelle. Les scores SFQ apparaissent statistiquement plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison au groupe témoin, tout comme ils sont statistiquement plus élevés dans le groupe UHR en comparaison au groupe témoin. Dans cette étude, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le groupe UHR et le groupe de patients présentant un premier épisode psychotique. Parmi les 31 patients considérés comme à ultra-haut risque de trouble psychotique, 6 ont développé un trouble psychotique dans les 2 ans, ils forment le sous-groupe des UHR avec transition en comparaison au groupe des UHR sans transition. La moyenne des scores SFQ est significativement plus élevée dans le groupe UHR avec transition par rapport au groupe sans transition ce qui montre une association entre la présence d'une dysfonction sexuelle et le risque de transition vers un trouble psychotique chez les patients UHR. Cependant, les patients UHR ne présentant pas la transition vers le trouble psychotique ont tout de même un score SFQ significativement plus élevé que le groupe témoin. Les dysfonctions sexuelles pourraient donc faire partie des symptômes potentiellement retrouvés à l'état prodromal.

Des auteurs ont étudié l'association entre les dysfonctions sexuelles et la sévérité des symptômes psychotiques. Ravichandran et al (49), dans leur étude transversale, identifient une faible association statistiquement significative entre le score total à la PANSS et la présence de certaines dysfonctions sexuelles selon l'IIEF telles que les fonctions érectiles, orgasmiques, la baisse du désir et de la satisfaction. Marques et al (50) montrent également une association entre le score au SFQ et la PANSS, la force de cette association est réduite après ajustement sur les résultats de l'échelle Calgary Depression Scale mais elle reste significative. Venant préciser ces résultats, Malik et al (51) publient en 2011 une étude longitudinale, ouverte, randomisée et multicentrique utilisant les données recueillies dans le cadre de l'European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). Un total de 498 patients, originaires de 50 centres différents en Europe, a pu être inclus et suivi pendant 52 semaines. L'objectif était d'analyser les données concernant les dysfonctions sexuelles des patients présentant un premier épisode psychotique et d'en étudier les facteurs prédictifs. Les données démographiques, cliniques avec la PANSS, et thérapeutiques étaient recueillies à l'inclusion. La tolérance aux traitements était surveillée au moyen de l'échelle UKU, de bilans biologiques et d'un électrocardiogramme. Les informations concernant les dysfonctions sexuelles étaient collectées en remplissant l'échelle UKU à l'inclusion et tous les trois mois au cours du suivi. Les résultats de cette étude montrent que, chez l'homme, le score à la PANSS est significativement associé à des taux plus élevés de troubles érectiles ou éjaculatoires. Un score élevé concernant les symptômes psychotiques négatifs est associé de

manière statistiquement significative à une diminution de la libido dans les deux sexes alors qu'un score élevé sur les symptômes psychotiques positifs est associé à une augmentation de la libido.

Certaines perturbations biologiques telles que l'hyperprolactinémie, décrites sous antipsychotiques et étant à l'origine de dysfonctions sexuelles, sont également révélées chez des patients atteints de schizophrénie avant l'introduction d'un traitement antipsychotique, comme nous le montrent Gonzalez et al (52) dans leur publication de 2016. Il s'agit d'une méta-analyse incluant les études publiées entre 1950 et 2016 qui comparaient les prolactinémies des patients atteints de schizophrénie ne prenant pas de traitement antipsychotique depuis un minimum de 30 jours, à celles des témoins. Cette méta-analyse a pu inclure 7 études, dont 4 transversales et 3 longitudinales, soit un total de 208 patients. Parmi ces études, 5 concernaient des femmes. Les résultats révèlent que chez les hommes, les concentrations de prolactine sont statistiquement plus élevées chez les patients en comparaison aux témoins et cette hétérogénéité persiste dans l'analyse de sensibilité. Chez les femmes, une différence statistiquement significative est retrouvée avec des prolactinémies plus élevées chez les patientes mais ces résultats ne sont plus significativement différents après analyse de sensibilité. L'hyperprolactinémie, expliquée plus haut par l'effet anti-dopaminergique des antipsychotiques, semble avoir également d'autres origines possibles. La présence d'une hyperprolactinémie a également été retrouvée chez des patients à ultra-haut-risque de développer une hyperprolactinémie, notamment dans l'article publié par Aston et al (53) en 2010. Il s'agit d'une étude transversale, réalisée en Suisse chez des patients inclus dans l'étude FEPSY, une étude prospective sur la reconnaissance précoce des troubles psychotiques au moyen de l'échelle Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP). Dans cette population de 234 patients suivis en ambulatoire, les données concernant les taux de prolactine ont été collectées chez 43 personnes At-Risk Mental State (ARMS), patients à risque de trouble psychotique, et chez 26 patients présentant leur premier épisode psychotique, qui ont donc pu être inclus dans l'étude transversale de Aston et al. L'objectif était d'évaluer la prévalence de l'hyperprolactinémie dans ces populations et de comparer les groupes avec prise ou non d'un antipsychotique. En accord avec l'étude de Gonzalez et al, une hyperprolactinémie est retrouvée chez 46,2% (12/26) des patients présentant leur premier épisode psychotique, et parmi eux la moitié, soit 6 patients, ne prenaient pas d'antipsychotique. Les résultats montrent également la présence d'une hyperprolactinémie chez 25,6% (11/43) des patients à haut risque de développer un trouble psychotique, et parmi eux 10 personnes étaient naïves de traitement antipsychotique. Cela laisse donc supposer que l'hyperprolactinémie n'est pas inhérente aux antipsychotiques et peut s'expliquer par d'autres mécanismes. L'une des principales hypothèses avancées est l'existence d'une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-adrénergique dès le premier épisode psychotique, voire dès la phase prodromale. Pariante et al (54) ont par exemple démontré que le volume hypophysaire des patients atteints de schizophrénie était significativement

plus élevé en comparaison à des témoins, et une tendance à un élargissement de l'hypophyse était également retrouvée chez les patients naïfs de traitement antipsychotique. Garner et al (55), de manière complémentaire, démontrent que cet élargissement de l'hypophyse est plus fréquemment retrouvé chez les patients UHR qui présenteront la transition en comparaison à ceux ne présentant pas la transition vers le trouble psychotique. A la lumière de ces résultats, une des hypothèses est qu'une exposition à des facteurs de stress pourrait entraîner une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique, représenté par une augmentation du volume de l'hypophyse, expliquant l'augmentation de la sécrétion de prolactine. Exerçant son rôle de PIF, la sécrétion de la dopamine augmenterait et serait ainsi responsable de certains symptômes des troubles du spectre de la schizophrénie.

#### 4.2.2. Institutionnalisation

Bien que peu étudié jusqu'à présent, l'impact de l'institutionnalisation sur l'activité sexuelle des patients souffrant de schizophrénie peut être envisagé. En 2000, McCann et al (56) publient une étude qualitative rétrospective conduite au Royaume-Uni dont le but était d'explorer les expériences sexuelles des patients atteints de schizophrénie. Pour cela, 11 patients hospitalisés dans une unité psychiatrique de réhabilitation fermée ont répondu à des entretiens semi-structurés concernant leurs expériences sexuelles et leurs aspirations. Les résultats de ces entretiens mettent notamment en valeur le manque d'opportunités de développer des relations sociales chez les patients institutionnalisés et ainsi le rôle de l'institutionnalisation dans la diminution de l'activité sexuelle des patients.

En 2010 est parue une étude conduite par Acuña et al (57) en Espagne permettant d'évaluer l'activité sexuelle des patients atteints de schizophrénie et institutionnalisés, en la comparant à celle de patients atteints de la même pathologie et hospitalisés en unités d'admissions psychiatriques et à celle de personnes hospitalisées pour des pathologies non psychiatriques. Cette étude transversale a inclus 268 patients entre mars 2006 et octobre 2007. Parmi eux, un premier groupe de 75 patients (14 femmes et 61 hommes) atteints de schizophrénie et résidant en maison thérapeutique ou en communauté thérapeutique depuis au moins 6 mois a été constitué. Le deuxième groupe rassemblait 41 patients (14 femmes et 27 hommes) admis en service de psychiatrie depuis moins de 30 jours et le troisième groupe témoin incluait 152 patients (69 femmes et 83 hommes) hospitalisés en centres de soins primaires. Les données socio-démographiques ont été recueillies pour toute personne incluse dans l'étude, le MINI et la PANSS ont été réalisés chez les patients atteints de schizophrénie et les données concernant les dysfonctions sexuelles ont été collectées au moyen de l'échelle CSFQ. Cette étude comporte une analyse dite qualitative s'intéressant aux pourcentages de dysfonctions sexuelles,

définies par des seuils à l'échelle CSFQ et à chacune de ses sous-parties. Elle contient également une analyse quantitative permettant de comparer entre les trois groupes de patients les moyennes des scores obtenus à l'échelle CSFQ et à chacune de ses sous-parties sans prendre en compte les seuils définissant les dysfonctions. Au total, la prévalence des dysfonctions sexuelles dans le groupe de patients institutionnalisés était de 71,2% chez les hommes et de 57,1% chez les femmes alors que dans le groupe de patients hospitalisés en psychiatrie 10% des hommes et 50% des femmes en rapportaient. Les hommes du groupe témoin ne verbalisaient aucune dysfonction sexuelle contre 12,7% des femmes. Malgré ces chiffres, les résultats des deux types d'analyse ne semblent pas s'accorder sur l'influence de l'institutionnalisation sur la fonction sexuelle des patients atteints de schizophrénie. L'analyse quantitative réalisée chez les hommes révèle une moyenne des scores concernant le désir significativement plus basse dans le groupe de patients institutionnalisés en comparaison aux patients hospitalisés en psychiatrie, révélant une diminution du désir dans le premier groupe. Cela est également retrouvé avec les scores concernant l'excitation et les scores totaux de l'échelle CSFQ apparaissant plus faibles chez les patients institutionnalisés. Chez la femme néanmoins, aucune différence statistiquement significative n'est repérée lors de cette analyse. En revanche, lors de l'analyse qualitative, la comparaison des pourcentages de dysfonctions sexuelles entre les deux groupes de patients atteints de schizophrénie ne révèle pas de différence statistiquement significative. Bien que certaines phases de l'activité sexuelle semblent être influencées par l'institutionnalisation des patients atteints de schizophrénie, cette étude ne permet pas de conclure à une association entre les dysfonctions sexuelles expérimentées par les patients et le fait d'être institutionnalisé.

### 4.2.3. Stigmatisation

Beaucoup de patients atteints de schizophrénie ressentent une stigmatisation dans l'attitude et le comportement de la population envers eux. Thornicroft et al (58) dans leur étude transversale conduite de manière multicentrique dans 27 pays différents, ont pu mesurer la stigmatisation ressentie par ces patients au moyen de l'échelle Discrimination and Stigma Scale (DISC). Il en ressort que 47% des 732 participants ont expérimenté une discrimination négative de la part d'amis et 43% de la part des membres de leur famille. Cette discrimination apparaît également dans la sphère professionnelle puisque cela concerne 29% des patients atteints de schizophrénie dans cette étude. Sur le plan des relations intimes et sexuelles, 27% des participants ressentent une discrimination négative. On peut supposer que cette stigmatisation vient affecter l'estime de soi et peut influencer l'implication des patients dans une relation sexuelle.

Une revue de la littérature publiée par McCann et al (59) en 2003 a pour objectif d'explorer les possibilités de relations interpersonnelles et sexuelles chez les patients présentant un trouble

psychotique. Pour cela, ils ont utilisé les bases de données CINAHL, PsyCLIT et Medline et ont inclus 156 articles. Cette revue de la littérature montre que les patients ayant un diagnostic de schizophrénie ressentent un manque de compréhension de la part de la société et un rejet dans l'attitude négative de leur famille vis-à-vis de leur pathologie. Cela contribue à l'isolement de ces patients. Du fait des préjugés de la société quant à cette pathologie, avoir un diagnostic de schizophrénie peut conduire à la marginalisation et affecter la formation ou la stabilité d'une relation intime. Les patients verbalisent se sentir « discrédités et rejetés » par cette société qui peut les considérer comme « dangereux ». Ils peuvent exprimer un fort impact sur l'estime d'eux-mêmes, notamment en ce qui concerne les relations interpersonnelles et sexuelles. Il existe également une désapprobation sociétale et une peur de la fondation d'une famille et d'une descendance par des personnes atteintes de schizophrénie. Il apparaît également dans cette revue de la littérature que l'équipe soignante elle-même peut verbaliser une réticence et un inconfort à aborder le sujet de la sexualité avec les patients. Une des représentations les plus fréquemment retrouvées lorsque l'activité sexuelle des patients atteints de schizophrénie est abordée est l'image d'une personne asexuée, pour laquelle la sexualité ne doit pas être une priorité du fait de l'absence de nécessité chez ces patients ayant un handicap et de leur infantilisation par la société.

Venant conforter cette stigmatisation ressentie par les patients, Hasson-Ohayon et al (60) publient en 2014 une étude conduite sur une population étudiante dans une université israélienne. L'objectif de cette étude transversale était d'évaluer l'attitude de cette population envers le handicap lié à des troubles psychiatriques et de la comparer à l'attitude adoptée envers le handicap physique. Un total de 195 participants a été inclus, dont 56,4% de femmes, et l'âge moyen de cette population était de 32,6 ans. Parmi eux, 13,8% rapportaient avoir connu une personne ayant un handicap lié à une pathologie psychiatrique et 16,9% une personne avec un handicap physique. Les données socio-démographiques de ces participants ont été collectées et ces derniers ont été randomisés en 6 groupes différents. A chaque groupe a été présentée une vignette représentant un couple dans six contextes différents. La première représentait un couple sans handicap ayant une relation platonique, la deuxième représentait ce même couple ayant un rapport sexuel. Une troisième vignette montrait un couple ayant une relation platonique et dont l'homme présentait un handicap moteur, et une quatrième montrait ce même couple ayant un rapport sexuel. Les deux dernières vignettes indiquaient que l'homme impliqué dans une relation platonique ou sexuelle présentait un trouble psychotique. Chaque participant devait compléter une échelle d'attitude sémantique différentielle permettant d'évaluer leur attitude envers la vignette. Cette échelle consiste en 31 items permettant de décrire l'homme fictif selon un jugement subjectif, les 31 items étant séparés en 5 caractéristiques : la personnalité, la sociabilité, l'occupation, l'intelligence, l'éthique. Les résultats montrent tout d'abord que la seule variable socio-démographique pouvant influencer l'attitude des participants envers le

handicap était le fait d'avoir connu une personne possédant un handicap. Prenant en compte le score total obtenu à l'échelle d'attitude, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 6 types de vignettes. En revanche, en réalisant des analyses séparées pour les 5 caractéristiques de l'échelle, des différences d'attitude statistiquement significatives apparaissent en fonction du handicap représenté. En effet, l'homme fictif représenté avec un handicap moteur entrainera une attitude plus positive de la part des participants quant à sa personnalité et sa sociabilité en comparaison à l'homme fictif ayant un trouble psychotique, mais moins positive en comparaison à un couple sans handicap. Lors de la comparaison des deux vignettes représentant le couple dont l'homme est atteint de schizophrénie, les participants expriment une attitude plus négative au regard de son occupation et de son intelligence lorsque la personne est impliquée dans une relation sexuelle en comparaison à une relation platonique. Cela s'inverse lorsque l'homme est atteint d'un handicap physique puisque l'attitude des participants est plus favorable lorsqu'il est impliqué dans une relation sexuelle plutôt que platonique. Cela montre que chez les patients atteints de schizophrénie, l'association de la pathologie avec une activité sexuelle ne fait que renforcer la stigmatisation. Une explication socio-cognitive à cette hiérarchie est amenée par Chan et al (61) en 2009 qui expliquent que deux dimensions sont prises en compte, à savoir la contrôlabilité et la stabilité du handicap. La contrôlabilité est définie par la causalité du handicap, si elle est externe le handicap sera perçu comme non contrôlable. La stabilité est l'évolutivité du handicap et la probabilité d'amélioration. Les patients ayant des pathologies psychiatriques sont perçus comme ayant un contrôle sur leur handicap et une stabilité importante pouvant expliquer une attitude plus négative envers ces patients en comparaison à des personnes ayant un handicap moteur.

Ostman et al (11) dans leur étude qualitative transversale ont étudié cette stigmatisation au moyen d'entretiens approfondis avec 5 patients atteints de schizophrénie et 3 des partenaires impliqués dans une relation de plus d'un an. Les informations recueillies lors de ces entretiens révèlent une stigmatisation de la société envers le couple ressentie par le patient aussi bien que par le partenaire. Cette stigmatisation est également présente au sein du couple, ressentie par le patient du fait de sa pathologie. Ils expriment par exemple l'impression que leur partenaire évite les relations intimes du fait de la pathologie psychiatrique, ce qui est confirmé par les partenaires interrogés. L'estime de soi peut en être affectée comme le révèlent les patients, exprimant leurs incertitudes quant à leur capacité à avoir une activité sexuelle. Certains partenaires admettent rester dans cette relation par obligation et compassion, étant le seul soutien du patient.

### **4.3. Influence des comorbidités sur la fonction sexuelle**

#### **4.3.1. Comorbidités addictives**

Hunt et al (62) ont réalisé en 2018 une méta-analyse incluant 123 articles publiés entre 1990 et 2017 dont l'objectif était d'évaluer les comorbidités addictives parmi les patients atteints de schizophrénie. Les résultats révélaient que 42% des patients souffraient également d'au moins un trouble de l'usage. Ces comorbidités partagent avec les troubles du spectre de la schizophrénie leur capacité à induire des dysfonctions sexuelles.

##### **4.3.1.1. Tabac**

En 2010, Bobes et al (63) montraient que la consommation de tabac était plus fréquente chez les patients atteints de schizophrénie avec une prévalence de 55% en comparaison à la population générale. L'association entre la présence de dysfonctions sexuelles et la consommation de tabac a été étudiée à travers de nombreuses études. En 2016, Biebel et al (64) publiaient une revue de la littérature étudiant de manière sélective la prévalence des dysfonctions érectiles parmi les hommes fumeurs. Pour cela, 83 articles publiés avant décembre 2015 et répertoriés dans la base de données Pubmed ont été inclus. Une association statistiquement significative a été retrouvée entre la présence de difficultés érectiles et le fait d'être fumeur. Parmi les patients orientés vers une clinique médicale pour des troubles de l'érection, entre 50 et 64% étaient fumeurs. Le risque relatif de troubles de l'érection était de 1,7 chez les patients fumeurs en comparaison une population non tabagique. Une disparité des résultats apparaît quant à la présence d'une relation dose-effet. Certaines de ces études ne repèrent aucune relation entre la quantité de cigarettes consommées ou le nombre d'années de tabagisme et les dysfonctions érectiles, tandis que d'autres montrent que pour une augmentation de 10 cigarettes par jour, le risque relatif de dysfonctions augmente également. Lors de ces études, il apparaît toutefois qu'une amélioration est possible à l'arrêt de la consommation de tabac. Pourmand et al (65) précisent en 2004 qu'après un an d'arrêt de la substance, une amélioration de la dysfonction est retrouvée dans 25% des cas.

Différents mécanismes physiopathologiques sont rapportés par Biebel et al (64), le principal étant la perte de capacité vasodilatatrice des vaisseaux nécessaire au maintien de l'érection, auquel vient se surajouter la sténose des artères. L'exposition aigue à la nicotine participe également au trouble en provoquant une activation du système sympathique, avec libération de norépinéphrine et épinéphrine, qui empêchent l'érection. Une altération des muscles lisses et une augmentation de la densité du collagène sont également rapportées lors de l'usage chronique du tabac, de même qu'une diminution du taux plasmatique de la testostérone.

Chez la femme, l'effet du tabac sur la fonction sexuelle reste peu étudié et controversé mais à la lumière des mécanismes impliqués, il est supposé que la fonction sexuelle des femmes ne peut pas être épargnée par le tabac avec une atteinte vasculaire des organes génitaux. Harte et al (66) publient en 2008 une étude conduite aux Etats-Unis, randomisée, contrôlée et réalisée en double-aveugle permettant d'objectiver l'effet d'une exposition aigue de nicotine chez la femme. Un total de 20 femmes non fumeuses, de moyenne d'âge 20,2 ans a été inclus et randomisé en deux groupes en fonction de l'exposition ou non à la nicotine. Après stimulation visuelle, la fonction sexuelle de ces patientes était monitorée de manière subjective et objective à l'aide d'une photopléthysmographie permettant de détecter la vasocongestion vaginale, indicateur de l'excitation sexuelle. Dans le groupe de femmes exposées à la nicotine, une diminution statistiquement significative de l'excitation sexuelle est objectivée au cours de l'exposition aux stimuli visuels avec 30% de réduction de l'excitation en comparaison au groupe témoin. En revanche, aucun effet significatif de la nicotine sur l'excitation subjective n'est repéré.

#### 4.3.1.2. Cannabis

Après le tabac, le trouble de l'usage au cannabis vient en tête parmi les patient souffrant de schizophrénie, avec une prévalence de 26,2% retrouvée dans la méta-analyse de Hunt et al (62) en 2018. Cette comorbidité peut, elle aussi, expliquer l'augmentation du risque de dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie, comme le démontre Pizzol et al (67) en 2019. Il s'agit d'une méta-analyse utilisant les données publiées sur Pubmed, Embase, SCOPUS, Cochrane publiées avant janvier 2019. L'objectif était d'évaluer la prévalence des dysfonctions érectiles chez les utilisateurs de cannabis en comparaison à des témoins. Les résultats issus des 5 articles inclus, soit 3395 hommes de moyenne d'âge 20,1 ans, montrent une prévalence des troubles de l'érection de 69,1% chez les consommateurs de cannabis, contre 34,7% chez les témoins. Le risque relatif de dysfonction érectile apparaît quatre fois plus élevé chez les patients par rapport aux témoins.

#### 4.3.1.3. Alcool

La prévalence du trouble de l'usage de l'alcool chez les patients atteints de schizophrénie était de 24,3% d'après la méta-analyse de Hunt et al (62). Bien qu'ayant des propriétés désinhibantes, la consommation chronique et excessive d'alcool est associée à des dysfonctions érectiles. Prabhakaran et al (68) ont publié en 2018 une étude transversale conduite en Inde avec pour objectif de déterminer la prévalence des dysfonctions sexuelles chez les patients ayant un trouble de l'usage à l'alcool et d'étudier l'association entre la sévérité du trouble de l'usage et la dysfonction. Pour cela, 84 hommes admis pour un sevrage de l'alcool et ayant un partenaire intime ont été inclus, la moyenne d'âge était

de 39,14 ans. Les données concernant la sévérité du trouble de l'usage étaient recueillies au moyen du Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ) et celles concernant la fonction sexuelle au moyen de l'ASEX. Dans cette étude, 36,9% des patients présentaient une dysfonction sexuelle, la plus communément rapportée étant les troubles érectiles (25%), suivis par une diminution de la satisfaction (20%). Ces dysfonctions étaient statistiquement associées à la durée d'évolution du trouble de l'usage, à la quantité d'alcool consommée, et à la sévérité du trouble. Les études réalisées chez les femmes sont limitées et ne donnent pas de résultats concluants.

#### 4.3.1.4. Psychostimulants et opioïdes

La prévalence du trouble de l'usage des psychostimulants comme la cocaïne et les amphétamines était de 7,3% chez les patients suivis pour un trouble psychotique, celle du trouble de l'usage aux opiacés de 5,1% (62). Des dysfonctions sexuelles sont également rapportées lors de l'usage de ces substances et peuvent également expliquer l'apparition d'une telle plainte chez les patients atteints de schizophrénie.

La cocaïne est associée de manière paradoxale à la fois à une augmentation et à une diminution du désir sexuel. Zaazaa et al (69) ont publié en 2013 une revue concernant l'effet des substances sur la fonction sexuelle. Il est admis que la cocaïne peut améliorer la fonction sexuelle chez l'homme, cependant une utilisation prolongée est associée à une diminution du désir et à une majoration des troubles érectiles. Dans cet article, 66% des hommes consommant de la cocaïne depuis plus d'un an avaient des dysfonctions érectiles. Bien qu'il n'y ait aucune évidence scientifique, les amphétamines sont également réputées pour améliorer les capacités sexuelles lors de leur utilisation ponctuelle. L'utilisation prolongée en revanche a été associée à l'apparition d'effets secondaires sexuels tels qu'une anorgasmie. Quant aux opioïdes, des études ont pu objectiver que 65 à 68% des consommateurs rapportaient une diminution du désir, 71% une altération de l'excitation.

#### 4.3.2. Comorbidités psychiatriques

Les troubles du spectre de la schizophrénie ne sont pas les seules pathologies psychiatriques à représenter un facteur de risque de dysfonctions sexuelles. Les épisodes dépressifs, présents au décours ou à distance d'un épisode psychotique dans 20 à 75% des cas (3), y sont également très fréquemment associés. Waldinger (70) a écrit une revue concernant l'association des pathologies psychiatriques aux dysfonctions sexuelles. En dehors de la schizophrénie, les troubles de l'humeur apparaissent très pourvoyeurs de ce type de troubles. En effet la prévalence de dysfonctions sexuelles chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé est de 40 à 65% avant l'introduction d'un

antidépresseur. Une réduction du désir et de l'excitation sont décrites avec une prévalence de ces atteintes de 40 à 50% ainsi que des altérations de la phase d'orgasme dans 15 à 20% des cas.

### 4.3.3. Comorbidités cardiovasculaires

#### 4.3.3.1. Syndrome métabolique

Les patients atteints de pathologies psychiatriques ne sont pas indemnes de comorbidités cardiovasculaires qui partagent avec les troubles du spectre de la schizophrénie leur capacité à induire des dysfonctions sexuelles, notamment des troubles de l'érection. Une revue de la littérature menée par De Hert et al (71) a utilisé la base de donnée MEDLINE pour inclure 588 articles publiés entre 1966 et 2010. L'objectif de cette revue de la littérature était d'identifier les comorbidités somatiques dans la schizophrénie, le trouble schizo-affectif, le trouble bipolaire et le trouble dépressif. Le syndrome métabolique présente une grande hétérogénéité dans ses définitions, néanmoins il est consensuellement associé à plusieurs éléments cliniques que sont l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et un taux élevé de glycémie. Il apparaît que la prévalence du syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie était très élevée et variait entre 19,4% et 68% selon les études, mais également chez les patients atteints de trouble schizo-affectif avec une prévalence de 42%.

En 2008, Esposito et al (72) publient une revue s'intéressant à la question des dysfonctions sexuelles chez les patients présentant un syndrome métabolique. Les données de cette revue signalent que parmi ces patients, la prévalence de dysfonctions érectiles était de 27% contre 13% chez les témoins indemnes de syndrome métabolique. Il apparaît également que le risque de développer une dysfonction érectile augmente avec le nombre de critères du syndrome métabolique. Chez les femmes, une association statistiquement significative entre syndrome métabolique et dysfonctions sexuelles est également observée, notamment sur le plan de l'excitation et de l'orgasme, de même qu'une majoration de la dysfonction avec le nombre de critères définissant le syndrome métabolique.

#### 4.3.3.2. Obésité

Le surpoids est déterminé par un Indice de Masse Corporelle supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les patients atteints de schizophrénie sont également plus à risque de surpoids et d'obésité avec un risque relatif de 2,8 à 3,5 chez les personnes souffrant de schizophrénie, traités ou non par psychotropes (71). Dans leur revue, Esposito et al (72) expliquent que l'IMC est un facteur de risque indépendant de développer une dysfonction érectile chez les hommes. En effet, une augmentation de ce risque de 30% à 90% est observée chez les patients

ayant un IMC supérieur à 28,7 kg/m<sup>2</sup> en comparaison aux témoins ayant un IMC dans les normes. Chez les femmes, les études reliant l'obésité aux dysfonctions sexuelles sont rares mais semblent montrer une relation négative entre l'IMC et la fonction sexuelle avec une diminution du désir.

#### 4.3.3.3. Diabète

Le diabète est également sur-représenté dans la population souffrant de schizophrénie, avec un risque de diabète de type 2 deux à trois fois plus élevé. La prévalence du diabète chez les patients atteints de schizophrénie est multipliée par quatre ou cinq en fonction des tranches d'âge. Une méta-analyse publiée en 2017 par Kouidrat et al (73) avait pour objectif d'estimer la prévalence des dysfonctions érectiles parmi les patients présentant un diabète. Un total de 145 études issues de Pubmed, Embase ou Scopus, publiées entre 1980 et novembre 2016 a été inclus dans la méta-analyse. Cela représente 88577 hommes atteints de diabète et ayant une moyenne d'âge de 55,8 ans. Dans cette population, la prévalence des dysfonctions érectiles est de 52,5% (66,3% pour le diabète de type 2 et 37,5% pour le diabète de type 1). En effet, la prévalence des dysfonctions érectiles dans cette population est presque doublée par rapport à la population générale (OR 3,62 ; p < 0,0001).

#### 4.3.3.4. Maladies cardiovasculaires

La prévalence des maladies cardio-vasculaires est deux à trois fois plus élevée chez les patients atteints de schizophrénie que dans la population générale. Le risque relatif de maladies coronariennes par rapport à la population générale est de 2 à 3 chez les patients atteints de schizophrénie (71).

Gandaglia et al (74), dans leur revue de la littérature publiée en 2013, ont identifié 41 articles issus des bases de données MEDLINE, Embase, Web of Science et publiés entre janvier 2005 et mai 2013. L'objectif de cette revue de la littérature était d'analyser l'association entre les troubles de l'érection et les pathologies cardio-vasculaires tout en abordant les liens physiopathologiques entre ces deux situations. Cet article révèle que les dysfonctions érectiles et les maladies cardiovasculaires ont en commun de nombreux facteurs de risque tels que le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique. Dans ce contexte d'association statistiquement significative, les dysfonctions érectiles sont communément considérées comme des pathologies vasculaires pouvant faire office de facteur prédicteur d'évènements cardiovasculaires aigus. Cela s'explique par une plus grande tolérance clinique de l'atteinte des gros vaisseaux que des petits vaisseaux, à sténose vasculaire égale. En effet, des dysfonctions sexuelles sont documentées dans 70% des cas chez les patients présentant un infarctus. Rechercher ce trouble auprès des patients atteints de schizophrénie, dont la prévalence des comorbidités cardiovasculaires et plus importante qu'en population générale, représente donc un

intérêt supplémentaire puisque l'apparition d'une dysfonction érectile s'accompagne d'un risque relatif d'évènement cardiovasculaire aigu de 1,45.

## **5. Stratégies thérapeutiques**

### **5.1. Améliorer le dépistage de ces atteintes**

#### **5.1.1. Nécessité d'un dépistage**

La prévalence des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie apparaît hétérogène d'une étude à l'autre, cette disparité étant en partie expliquée par la sous-estimation de ces troubles. En 2005, Dossenbach et al (75) ont publié une étude évaluant la prévalence des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie. Cela a pu être réalisé dans le cadre de l'étude IC-SOHO, étude prospective et internationale qui a inclus 7655 patients (55% d'hommes et 45% de femmes) suivis en ambulatoire. Les dysfonctions sexuelles rapportées par les patients étaient mesurées au moyen de l'UKU, et les dysfonctions sexuelles perçues par leur psychiatre étaient recueillies parallèlement. Cette étude révèle des différences statistiquement significatives entre la perception des psychiatres et les plaintes des patients concernant les dysfonctions sexuelles. En effet, dans cette étude 3147 patients rapportaient des difficultés sexuelles en rapport avec une diminution du désir, les psychiatres traitants n'en avaient pas perçu chez 26% d'entre eux. Il en est de même avec les autres troubles de la sexualité, les psychiatres n'ayant dépisté que 61,5% des patients ayant un trouble de l'excitation. Cela confirme la sous-estimation de ces troubles par les psychiatres dans cette population malgré la recherche de ces symptômes. En 2019, Monteleone et al (76) ont publié une étude conduite en Italie sur une population de 750 psychiatres dont l'objectif était d'examiner les prises en charge des comorbidités physiques par les psychiatres. Les résultats montrent que seule la moitié des psychiatres questionnaient régulièrement leurs patients à ce sujet et que 3% des psychiatres évaluaient la fonction sexuelle de leur patient par le biais de tests psychométriques.

En tenant compte des éléments ci-dessus, le dépistage des dysfonctions sexuelles apparaît essentiel au bien-être psychique mais également physique des patients atteints de schizophrénie. Stevenson et al (77), dans leur revue de la littérature publiée en 2004, ont démontré l'importance d'un dépistage et d'une prise en charge de ces troubles. Indépendamment de l'amélioration de la qualité de vie des patients, la surveillance de ce type de symptôme se justifie par les pathologies comorbides pouvant en être responsable et potentiellement graves pour le patient, telles que les pathologies cardiovasculaires, mais également par les conséquences sur l'observance des traitements et l'évolution de la pathologie psychiatrique. Enfin, ces troubles pouvant être présents avant

l'introduction d'un traitement antipsychotique, il est nécessaire de le dépister afin d'orienter le choix du traitement de fond.

### 5.1.2. Utilisation d'échelles

Les disparités de prévalences des dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de schizophrénie s'expliquent également par la variété des méthodes de recueil utilisées. En effet, Serreti et al (78) ont publié en 2011 une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des dysfonctions sexuelles des patients traités par antipsychotiques. La recherche bibliographique a utilisé les bases de données Embase, Web of Science et Cochrane pour inclure 34 études publiées avant août 2010. Les résultats de cette méta-analyse ont révélé une importante hétérogénéité dans les prévalences des dysfonctions sexuelles, l'un des facteurs influençant cette prévalence étant les modalités de recueil des données. Le CSFQ-14 (Annexe 2) apparaît être le questionnaire le plus sensible dans le dépistage de ces troubles, avec un pourcentage de dysfonctions sexuelles nettement plus élevé qu'avec un entretien simple ou avec d'autres questionnaires tels que le PRSexDQ-SALSEX (Annexe 3) ou l'UKU-SERS (Annexe 4). De Boer et al (79) ont conduit une revue systématique de la littérature en janvier 2013 dont l'objectif était de comparer les différents outils existant pour recueillir les informations concernant la fonction sexuelle des patients souffrant de trouble psychotique. En utilisant les bases de données Pubmed, Embase et PsychInfo, 7 publications ont été incluses décrivant les propriétés psychométriques de 6 questionnaires validés dans la recherche de dysfonctions sexuelles : l'ANNSERS, l'ASEX (Annexe 5) , le CSFQ-14, le PRSexDQ-SALSEX, l'ASFQ (Annexe 6), et le Nagoya Sexual Function Questionnaire (NSFQ). L'utilisation de ces échelles étant validée pour les patients atteints de schizophrénie, elles sont de courte durée et n'emploient pas de phrase complexe. L'ASFQ est un hétéro-questionnaire, le NSFQ un auto-questionnaire, les autres sont en fonction de la préférence du patient. Les questionnaires permettant d'évaluer toutes les phases de la fonction sexuelle sont le PRSexDQ, le CSFQ-14 et l'ASFQ, et sont donc à utiliser en première intention. L'évolution de la fonction sexuelle sous antipsychotique est évaluée par tous les questionnaires en dehors de l'ASEX ; le PRSexDQ et l'ASFQ évaluant précisément l'attribution de ce trouble au traitement antipsychotique par le patient. Seul l'ASFQ permet d'indiquer une amélioration de la fonction sexuelle sous antipsychotique.

## 5.2. Education thérapeutique

Il a été mentionné auparavant l'influence possible des comorbidités sur la fonction sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie. Une prise en charge de ces pathologies comorbides, telle qu'elle est faite dans la population générale, semble être bénéfique sur la fonction sexuelle.

Mollaioli et al (80) synthétisent, dans leur revue publiée en 2020, les facteurs de risque modifiables des dysfonctions sexuelles dans la population générale et l'impact des modifications des modes de vie sur la fonction sexuelle. La prise en charge des pathologies cardiovasculaires est au premier plan, de même que la diminution de l'IMC, une perte de poids de 10% améliorant nettement la fonction érectile et le désir sexuel. La prise en charge des pathologies addictives, pourvoyeuses de dysfonctions sexuelles, pourrait également avoir des effets bénéfiques.

Si la place de l'éducation sexuelle chez les patients atteints de schizophrénie n'est pas étudiée, elle permettrait de répondre aux attentes des patients. McCann et al (59), dans leur revue de la littérature publiée en 2003, rapporte que 76% des patients atteints de schizophrénie interrogés sur le sujet perçoivent un besoin d'en parler et pensent qu'un programme d'éducation sexuelle serait bénéfique.

### **5.3. Stratégies médicamenteuses**

#### **5.3.1. Modulation du traitement antipsychotique**

##### **5.3.1.1. Réduire la dose du traitement antipsychotique**

En 2004, Haddad et al (81) publient une revue au sujet des hyperprolactinémies induites par antipsychotiques et des options thérapeutiques. De par sa simplicité, la première option thérapeutique évoquée est la réduction de la posologie de l'antipsychotique utilisé. En effet, tel que le signifiait Bobes et al (24) en 2003, une relation significative existe entre la dose de certains antipsychotiques utilisés et la sévérité de la dysfonction sexuelle.

En 2016, Bo et al (82) ont publié une étude longitudinale, multicentrique, randomisée et contrôlée permettant de comparer l'effet d'une réduction de posologie de Risperidone à un maintien de dose sur la fonction sexuelle. Pour cela, 374 patients (46% d'hommes et 54% de femmes) ayant un diagnostic de schizophrénie et une moyenne d'âge de 32,6 ans, ont été inclus de décembre 2002 à janvier 2005. Ces patients stabilisés par la Risperidone ont été randomisés entre 3 groupes, le premier proposant une réduction du traitement antipsychotique de 50% après 4 semaines de suivi ; le deuxième après 26 semaines de suivi ; et le troisième groupe dans lequel aucune réduction de dose n'était réalisée. Au cours du suivi d'un an, les symptômes induits par l'hyperprolactinémie, dont la dysfonction sexuelle, étaient recueillis mensuellement pendant les 6 premiers mois puis tous les deux mois. Les résultats montrent une prévalence de ces symptômes à l'inclusion de 18,4%, 15% et 14% dans les groupes 4 semaines, 26 semaines et sans réduction de dose, respectivement. Après un an de suivi, ces prévalences sont de 9,6%, 11,1% et 7,6% ce qui montre des variations statistiquement significatives au cours du temps. Cependant malgré une diminution plus importante de la prévalence

dans le premier groupe, avec une réduction de presque 9% lorsque la Risperidone est diminuée après 4 semaines en comparaison à une diminution de 7% de la prévalence en l'absence de modification de dose, cette différence n'est pas statistiquement significative. La diminution de posologie des antipsychotiques apparaît être la solution la plus simple dans sa réalisation, mais ne prédit pas de manière certaine une amélioration. De plus, cela entraîne un risque de décompensation du trouble psychotique qui n'est pas négligeable (81).

#### 5.3.1.2. Relais d'antipsychotique

Comme vu précédemment, tous les antipsychotiques ne sont pas à égalité sur le plan des dysfonctions sexuelles. L'apparition d'une dysfonction sexuelle au cours d'un traitement par antipsychotique laisse donc la possibilité de réaliser un relais vers un autre moins hyperprolactinémiant ou moins à risque de dysfonction sexuelle. En 2012, Nunes et al (83) publient une revue de la littérature incluant 31 études issues des bases de données telles que Pubmed, Cochrane, Embase, PsychInfo, Lilacs. Ces études avaient pour objectif d'évaluer les prises en charge des dysfonctions sexuelles induites par antipsychotiques. Si les résultats publiés au sujet du relais de la Risperidone vers la Quétiapine sont hétérogènes, le remplacement par l'Aripiprazole ou l'Olanzapine donne des résultats concluants concernant l'amélioration de la fonction sexuelle et des taux de prolactine.

En effet, en 2008, Mir et al (84) publiaient une étude ouverte longitudinale conduite au Royaume-Uni et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du relais de l'antipsychotique existant par l'Aripiprazole sur la fonction sexuelle. Un total de 27 patients a été inclus dans l'étude pour un suivi de 26 semaines durant lesquelles le changement d'antipsychotique était réalisé de même que le monitoring de la fonction sexuelle et des données cliniques comme la PANSS. Parmi les patients inclus, 9 avaient initialement un traitement par Risperidone, 9 par Olanzapine, 4 par Amisulpride, 3 par Quétiapine, 1 par Zuclopenthixol et 1 par Clozapine, parfois en bithérapie. La prévalence des dysfonctions sexuelles, recueillies au moyen de l'Antipsychotics Non-Neurological Side-Effects Rating Scale (ANNSERS), était de 74% à l'inclusion. Les résultats de cette étude montrent que dès la douzième semaine de suivi une diminution significative de la prévalence des dysfonctions sexuelles sous Aripiprazole est documentée, notamment une amélioration du désir et une diminution des taux de prolactine. La satisfaction sexuelle, collectée au moyen du SFQ, est elle-même significativement améliorée à la douzième semaine du relais. A la fin des 26 semaines de suivi, le relais par l'Aripiprazole permet également une amélioration significative de l'excitation chez les femmes et les hommes. Une tendance à une diminution des difficultés orgasmiques est également observée. Par ailleurs, les

résultats à la PANSS réalisée en fin de suivi montrent une stabilité clinique du trouble du spectre de la schizophrénie ce qui permet de s'assurer de la sécurité de cette stratégie thérapeutique.

Byerly et al (85) ont, quant à eux, étudié l'efficacité du relais de la Risperidone vers la Quétiapine. Ils ont publié en 2008 une étude longitudinale, randomisée en double aveugle sur une période de 6 semaines. L'étude a inclus 42 patients (22 hommes et 20 femmes) ayant un trouble du spectre de la schizophrénie et une moyenne d'âge de 42,3 ans, recrutés aux Etats-Unis entre mai 2002 et octobre 2005. Les participants ont été randomisés entre deux groupes, l'un proposant le maintien de la Risperidone et l'autre un remplacement par la Quétiapine. Au cours du suivi, la fonction sexuelle était surveillée au moyen de l'ASEX toutes les 2 semaines, et la symptomatologie psychotique évaluée au moyen de la PANSS réalisée à l'inclusion et à la fin du suivi. Les résultats de l'étude montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la prévalence des dysfonctions sexuelles, en revanche le score à l'ASEX tend à être inférieur dans le groupe traité par Quétiapine ce qui signifierait une meilleure fonction sexuelle.

Concernant le remplacement par l'Olanzapine, Kinon et al (86) ont publié en 2005 une étude ouverte prospective conduite aux Etats-Unis, permettant d'inclure 54 patients atteints d'un trouble du spectre de la schizophrénie et traités par antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération ou par Risperidone depuis au moins 3 mois. Ces patients devaient également présenter une hyperprolactinémie induite par antipsychotiques. A l'inclusion, 29 patients avaient un traitement par Risperidone, et 25 par antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération. Ils ont été randomisés entre deux groupes de traitement, l'un relayant le traitement antipsychotique initial vers l'Olanzapine et le deuxième maintenant le traitement antipsychotique initial. Au cours des 4 mois de suivi, des mesures de la prolactine et des hormones gonadiques ont été réalisées, ainsi qu'un recueil subjectif de la fonction sexuelle au moyen d'un auto-questionnaire, le Global Impression of Sexual Function (GISF), et un recueil de la sévérité du trouble psychotique avec la PANSS, le BPRS et la CGI-Severity. Dans le groupe correspondant au relais vers l'Olanzapine, 11 patients étaient traités par Risperidone et 16 par antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération. Les résultats montrent que les taux de prolactine se normalisent chez 90% des patients du groupe Olanzapine alors qu'aucun ne l'expérimente dans le groupe témoin. La différence est statistiquement significative. Quant à la fonction sexuelle, il existe une amélioration statistiquement significative du score subjectif GISF dans le groupe Olanzapine en comparaison au groupe témoin. Il n'y a pas de changement statistiquement significatif en ce qui concerne la PANSS et le BPRS, ce qui suggère une sécurité de cette stratégie.

### 5.3.1.3. Ajout de l'Aripiprazole

Agoniste partiel, l'Aripiprazole a été étudié dans le cadre du remplacement d'un antipsychotique afin d'améliorer la fonction sexuelle, mais l'adjonction de cet antipsychotique a également démontré une amélioration des dysfonctions sexuelles. En 2015, Raghuthaman et al (87) ont publié une étude randomisée et contrôlée conduite en Inde dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ajout d'Aripiprazole sur la prolactinémie et la fonction sexuelle chez des patients atteints de schizophrénie et stabilisés par un traitement par Risperidone depuis au moins un an. Un total de 30 patients a été inclus et randomisé dans le groupe Aripiprazole ou dans le groupe placebo. L'Aripiprazole, quand administré, était ajouté à une dose de 10 mg par jour durant les 8 semaines du suivi. Au cours de cette étude, la prolactine était mesurée à l'inclusion et à la fin du suivi, la sévérité du trouble psychiatrique était évaluée au moyen du BPRS et la fonction sexuelle au moyen de l'ASEX. Les résultats de l'étude montrent une réduction significative de la prolactinémie chez les patients traités par Aripiprazole en complément du traitement habituel en comparaison au groupe témoin. En effet, les taux de prolactine diminuaient de 58% après 8 semaines d'ajout d'Aripiprazole alors qu'ils se majoraient de 22% chez les patients traités par Risperidone seul. Considérant les critères d'hyperprolactinémie, l'Aripiprazole permettait une normalisation de la prolactine dans 46,7% des cas. Le nombre de sujets devant être traités pour obtenir ce résultat favorable est calculé à 2,1. Les résultats sur la fonction sexuelle sont toutefois plus mitigés. La prévalence des dysfonctions sexuelles à l'inclusion était de 63 à 80%. Chez les hommes ayant reçu un traitement par Aripiprazole, une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile est décrite en comparaison au groupe témoin. En revanche, aucune différence n'est observée chez les femmes entre les deux groupes de traitement. En 2018, Kelly et al (88) ont publié une étude randomisée, contrôlée et en double-aveugle sur le sujet, conduite aux Etats Unis entre 2011 et 2016, et ciblant une population féminine. Seules les patientes prenant un antipsychotique hyperprolactinémiant et ayant une hyperprolactinémie plasmatique étaient sélectionnées. Cette étude a pu inclure 46 patientes non ménopausées avec une moyenne d'âge de 36,6 ans et atteintes d'une pathologie psychiatrique stabilisée par antipsychotique depuis au moins 2 mois. Au cours des 16 semaines de suivi, les patientes étaient randomisées entre deux groupes de traitement en fonction de l'ajout d'Aripiprazole ou de placebo et avaient une visite médicale toutes les deux semaines ainsi qu'un contact téléphonique bi-hebdomadaire afin d'évaluer les symptômes liés à l'hyperprolactinémie. Les dosages sanguins étaient réalisés toutes les 2 semaines, la fonction sexuelle était évaluée au moyen de l'ASEX tous les mois. Les résultats de cette étude concernant la prolactinémie appuient ceux observés par Raghuthaman et al. Concernant la fonction sexuelle évaluée au moyen de l'ASEX, cette étude est en faveur d'une amélioration statistiquement significative de l'ajout d'Aripiprazole avec une normalisation de la fonction sexuelle dans 50% des cas, contre 9%

dans le groupe témoin. Les mesures réalisées au moyen de scores plus adaptés aux femmes, en revanche, ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

### 5.3.2. Autres stratégies médicamenteuses

#### 5.3.2.1. Ajout d'un inhibiteur de phosphodiesterase 5

Lorsque la modulation du traitement antipsychotique n'est pas possible et lorsque les troubles concernent la fonction érectile chez les hommes, les traitements utilisés dans la population générale peuvent également être indiqués chez les patients atteints de schizophrénie. Bacconi et al (89) ont publié en 2016 une revue de la littérature concernant l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 chez les patients atteints de schizophrénie concernés par des troubles érectiles. Les bases de données Pubmed, Cochrane et PsychInfo ont été utilisées et ont permis d'inclure 6 études, 3 randomisées et 3 ouvertes, publiées avant août 2014. Différentes molécules ont été étudiées dans cette revue de la littérature, les résultats mettant en valeur une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile, mesurée au moyen de l'IIEF-5, lors de l'utilisation du Sildénafil et du Vardénafil. En revanche, les études ne révèlent pas d'efficacité statistiquement significative du Tadalafil ni du Lodénafil.

#### 5.3.2.2. Hormonothérapie

En 2017, Grigg et al (90) ont publié une revue de la littérature recherchant les recommandations concernant l'hyperprolactinémie chez les patients atteints de schizophrénie, publiées entre janvier 2010 et septembre 2016 sur Embase, Medline et Cochrane. L'objectif de cette revue de la littérature était de réaliser un consensus sur la conduite à tenir devant une hyperprolactinémie induite par antipsychotiques. Un total de 12 recommandations a été inclus dans la revue de la littérature. Les conduites à tenir synthétisées évoquent la possibilité d'introduire une hormonothérapie, telle qu'une contraception oestroprogestative chez les femmes ou de la testostérone chez les hommes, en accord avec un spécialiste. Un seul des articles inclus a étudié l'efficacité de cette stratégie de manière randomisée et contrôlée sur la fonction sexuelle et le recommande. Les autres études évoquent davantage l'efficacité sur la densité minérale osseuse et les troubles du cycle menstruel liés à l'hyperprolactinémie.

#### 5.3.2.3. Ajout d'un agoniste dopaminergique

Dans la revue de la littérature de Grigg et al (90) publiée en 2017, l'introduction d'un agoniste dopaminergique tient une place limitée. En effet, certaines études ont indiqué qu'un agoniste

dopaminergique pouvait être introduit dans des conditions exceptionnelles, lorsque l'Aripiprazole en monothérapie ou bithérapie s'était révélé inefficace ou mal toléré et l'hormonothérapie contre-indiquée. Ces précautions s'expliquent par le risque d'exacerbation du trouble psychotique. Les études se contredisent sur la molécule de première intention à débiter dans ces conditions, certaines recommandent la Bromocriptine, d'autres la Cabergoline. Dans leur revue de la littérature publiée en 2012, Nunes et al (83) évoquent notamment l'efficacité de l'Amantadine sur la fonction sexuelle lors d'études conduites sur de petits échantillons et une courte période de suivi.

#### 5.3.2.4. Cyproheptadine et Sélégiline

Nunes et al (83), en 2012, étudient également l'effet de la Sélégiline, inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO), et de la Cyproheptadine, antagoniste histaminique H1, sur la prolactinémie et la fonction sexuelle des patients atteints de schizophrénie. Si la Sélégiline est associée à une diminution de la prolactine plasmatique, elle n'est pas associée à une amélioration de la fonction sexuelle. La Cyproheptadine n'améliore ni la prolactinémie ni la fonction sexuelle.

### 5.4. **Place des psychothérapies**

Bien qu'ayant démontré leur efficacité dans la prise en charge des troubles psychotiques, la place des psychothérapies dans la prise en charge des dysfonctions sexuelles survenant chez les patients atteints de schizophrénie n'a pas fait l'objet d'étude. Dans leur méta-analyse publiée en 2014, Turner et al (91) avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité des psychothérapies dans la prise en charge des troubles du spectre de la schizophrénie en incluant 48 articles issus des bases de données Pubmed, Embase, PsychInfo et Cochrane. Les résultats montrent une efficacité de la Thérapie Cognitivo-Comportementale sur tous les symptômes de la schizophrénie, et une efficacité de l'entraînement aux cognitions sociales sur les symptômes psychotiques négatifs. A la lumière des données précédentes, les dysfonctions sexuelles étant préférentiellement associées à la présence de symptômes psychotiques négatifs à la PANSS, cela laisse envisager un effet positif de ces stratégies psychothérapeutiques sur la fonction sexuelle des patients atteints de schizophrénie. Par extension, la fonction sexuelle influençant la qualité de vie des patients, nous pouvons nous questionner sur les bénéfices attendus à l'intégrer à un programme personnalisé de réhabilitation psychosociale dans cette population.

De même, aucune étude n'a porté sur les thérapies interpersonnelles, dont les thérapies conjugales, chez les patients atteints de schizophrénie et leur partenaire, bien que cette hypothèse ait été avancée (77).

## 6. Conclusion

Les troubles du spectre de la schizophrénie sont associés à une plus grande prévalence des dysfonctions sexuelles qu'en population générale. Toutefois, l'intérêt porté à ces troubles diffère d'une population à l'autre malgré la répercussion similaire si ce n'est majorée chez les patients atteints de schizophrénie. L'impact sur la qualité de vie du patient et de son partenaire et sur l'évolution de la pathologie psychiatrique confirme l'importance d'améliorer le dépistage de ces troubles en interrogeant régulièrement les patients. L'utilisation d'un questionnaire peut être une aide dans ce recueil, précisant le type de dysfonction et déstigmatisant le patient.

Bien que l'hypothèse pharmacologique soit la plus connue et la plus fréquemment associée aux dysfonctions sexuelles dans cette population, la recherche de d'autres causes permet d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient. Ainsi, l'éducation thérapeutique peut cibler l'importance de l'hygiène de vie et des comorbidités cardio-vasculaires ou addictives dans l'apparition de ces troubles.

Sur le plan pharmacologique, la diminution du traitement antipsychotique, lorsque cela est possible, est à réaliser en première intention. Toujours en accord avec la balance des bénéfices/risques, le relais vers un autre antipsychotique moins pourvoyeur de ce type d'effets secondaires, tels que l'Aripiprazole ou l'Olanzapine, apparaît en deuxième intention. L'ajout d'Aripiprazole au traitement antipsychotique existant est également une solution.

Lorsque ces options se sont révélées inefficaces ou non envisageables, il ne faut pas oublier l'importance des traitements utilisés dans la population générale, tels que l'hormonothérapie ou encore, chez les hommes, les inhibiteurs de phosphodiesterase 5. L'ajout d'un agoniste dopaminergique, dans le but d'agir sur l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques, tient une place limitée par le risque de décompensation de la pathologie psychiatrique.

Pour finir, la place des psychothérapies n'a pas été étudiée dans la prise en charge des dysfonctions sexuelles, mais un effet bénéfique peut être attendu, tant par le biais de l'amélioration des symptômes psychotiques négatifs que de la réinsertion sociale et l'action sur l'estime de soi.

## 7. Annexes

### **Annexe 1** : Index International de la Fonction Erectile

Ce questionnaire permet d'évaluer votre fonction sexuelle au cours des 6 derniers mois :

Au cours des 6 derniers mois :

- 1- A quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?
  - 1) Pas sûr du tout
  - 2) Pas très sûr
  - 3) Moyennement sûr
  - 4) Sûr
  - 5) Très sûr
  
- 2- Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide pour permettre la pénétration ?
  - 0) Je n'ai pas été stimulé sexuellement
  - 1) Presque jamais ou jamais
  - 2) Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
  - 3) Quelquefois (environ la moitié du temps)
  - 4) La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
  - 5) Presque tout le temps ou tout le temps
  
- 3- Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire ?
  - 0) Je n'ai pas essayé d'avoir de rapport sexuel
  - 1) Presque jamais ou jamais
  - 2) Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
  - 3) Quelquefois (environ la moitié du temps)
  - 4) La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
  - 5) Presque tout le temps ou tout le temps
  
- 4- Pendant vos rapports sexuels, à quel point a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?
  - 0) Je n'ai pas essayé d'avoir de rapport sexuel
  - 1) Extrêmement difficile
  - 2) Très difficile
  - 3) Difficile
  - 4) Un peu difficile
  - 5) Pas difficile
  
- 5- Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?
  - 0) Je n'ai pas essayé d'avoir de rapport sexuel
  - 1) Presque jamais ou jamais
  - 2) Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
  - 3) Quelquefois (environ la moitié du temps)
  - 4) La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
  - 5) Presque tout le temps ou tout le temps

**Trouble de l'érection :**

- Sévère : score de 5 à 10
- Modéré : score de 11 à 15
- Léger : score de 16 à 20

## **Annexe 2 : Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14)**

- 1- Compared with the most enjoyable it has ever been, how enjoyable or pleasurable is your sexual life right now?
  - 1- No enjoyment or pleasure
  - 2- Little enjoyment or pleasure
  - 3- Some enjoyment or pleasure
  - 4- Much enjoyment or pleasure
  - 5- Great enjoyment or pleasure
  
- 2- How frequently do you engage in sexual activity (sexual intercourse, masturbation, etc.) now?
  - 1- Never
  - 2- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (more than twice a week)
  - 5- Every day
  
- 3- How often do you desire to engage in sexual activity?
  - 1- Never
  - 2- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (more than twice a week)
  - 5- Every day
  
- 4- How frequently do you engage in sexual thoughts (thinking about sex, sexual fantasies) now?
  - 1- Never
  - 2- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (more than twice a week)
  - 5- Every day
  
- 5- Do you enjoy books, movies, music or artwork with sexual content?
  - 1- Never
  - 2- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (more than twice a week)
  - 5- Every day
  
- 6- How much pleasure and enjoyment do you get from thinking about and fantasizing about sex?
  - 1- No enjoyment or pleasure
  - 2- Little enjoyment or pleasure
  - 3- Some enjoyment or pleasure
  - 4- Much enjoyment or pleasure
  - 5- Great enjoyment or pleasure
  
- 7- How often do you get sexually aroused? / How often do you have an erection related or unrelated to sexual activity.
  - 1- Never
  - 2- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (more than twice a week)
  - 5- Every day

- 8- Are you easily aroused? / Do you get an erection easily?
- 1- Never
  - 2- Rarely (much less than half the time)
  - 3- Sometimes (about half the time)
  - 4- Often (much more than half the time)
  - 5- Every day
- 9- Do you have adequate vaginal lubrication during sexual activity? / Are you able to maintain an erection?
- 1- Never
  - 2- Rarely (much less than half the time)
  - 3- Sometimes (about half the time)
  - 4- Often (much more than half the time)
  - 5- Every day
- 10- How often do you become aroused and then lose interest? / How often do you experience painful, prolonged erections?
- 1- Never
  - 2- Rarely (much less than half the time / once a month or less)
  - 3- Sometimes (about half the time / more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (much more than half the time / more than twice a week)
  - 5- Every day
- 11- How often do you experience an orgasm? / How often do you have an ejaculation?
- 1- Never
  - 2- Rarely (much less than half the time / once a month or less)
  - 3- Sometimes (about half the time / more than once a month, up to twice a week)
  - 4- Often (much more than half the time / more than twice a week)
  - 5- Every day
- 12- Are you able to have an orgasm when you want to? / Are you able to have an ejaculation when you want to?
- 1- Never
  - 2- Rarely (much less than half the time)
  - 3- Sometimes (about half the time)
  - 4- Often (much more than half the time)
  - 5- Every day
- 13- How much pleasure or enjoyment do you get from your orgasms?
- 1- No enjoyment or pleasure
  - 2- Little enjoyment or pleasure
  - 3- Some enjoyment or pleasure
  - 4- Much enjoyment or pleasure
  - 5- Great enjoyment or pleasure
- 14- How often do you have painful orgasm?
- 5- Never
  - 4- Rarely (once a month or less)
  - 3- Sometimes (more than once a month, up to twice a week)
  - 2- Often (more than twice a week)
  - 1- Every day

**Sexual Dysfunction:**

- Score < 41 for men
- Score < 47 for women

### **Annexe 3: Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX)**

The following questions refer to the possible appearance of sexual dysfunction after initiating treatment with psychotropic agents.

- A- Have you observed any type of change in your sexual activity (excitation, erection, ejaculation, or orgasm) since you began taking the drug treatment?
- YES
  - NO
- B- Has the patient spontaneously reported this alteration or was it necessary to expressly question him or her to discover the sexual dysfunction?
- YES It was spontaneously reported.
  - NO It was not spontaneously reported.
- 1- Have you observed any decrease in your desire for sexual activity or in your interest in sex?
- 0. No problem
  - 1. Mild decrease. Somewhat less interest
  - 2. Moderate decrease. Much less interest
  - 3. Severe decrease. Almost none or no interest
- 2- Have you observed any delay in ejaculation/orgasm?
- 0. No delay
  - 1. Mild delay or hardly noticeable
  - 2. Moderate delay or clearly noticeable
  - 3. Intense delay, although ejaculation is possible
- 3- Have you observed that you are unable to ejaculate/or to have an orgasm once you begin sexual relations?
- 0. None
  - 1. Sometimes: less than 25% of the time
  - 2. Often: 25-75% of the time
  - 3. Always or almost always: more than 75% of the time
- 4- Have you experienced any difficulty obtaining an erection or maintaining it once you have initiated sexual activity? (vaginal lubrication in women)
- 0. Never
  - 1. Sometimes: less than 25% of the time
  - 2. Often: 25-75% of the time
  - 3. Always or almost always: more than 75% of the time
- 5- How well have you tolerated these changes in your sexual relations?
- 0. No sexual dysfunction
  - 1. Well. No problem due to this reason
  - 2. Fair. The dysfunction bothers him or her although he or she has not considered discontinuing the treatment for this reason. It interferes with the couple's relationship

- 3. Poor. The dysfunction presents an important problem. He or she has considered discontinuing treatment because of it or it seriously interferes with the couple's relationship

**Sexual Dysfunction:**

- Mild: 0 - 5 (with no item > 1)
- Moderate: 6 - 10 (or any item = 2 with no item > 3)
- Severe: 11 – 15 (or any item = 3)

**Annexe 4** : Evaluations des effets indésirables sexuels à partir des items correspondants de l'échelle UKU-SERS (items 4.11 à 4.16) :

- B- Augmentation de la libido (augmentation du désir des rapports sexuels) :
- 0- Absente ou doute
  - 1- Légère augmentation ressentie comme naturelle par le 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
- C- Diminution de la libido (diminution du désir de relation sexuelle) :
- 0- Absente ou doute
  - 1- Le désir de relation sexuelle est légèrement diminué mais ne gêne pas le patient
  - 2- La diminution du désir et de l'intérêt pour les relations sexuelles est si nette qu'elle devient un problème pour le patient
  - 3- Le désir et l'intérêt sexuel diminuent à un point tel que rapports sexuels deviennent extrêmement rares ou cessent
- D- Troubles de l'érection (difficulté pour le patient d'obtenir ou de maintenir une érection) :
- 0- Absente 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
- E- Troubles de l'éjaculation (troubles de la capacité du patient à contrôler son éjaculation) : a) prématurée ou b) retardée
- 0- Pas de modification ou doute
  - 1- Le patient éprouve plus de difficulté que d'habitude à contrôler l'éjaculation mais 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
- F- Troubles de l'orgasme (difficultés pour atteindre l'orgasme et pour éprouver la satisfaction de la sensation d'orgasme)
- 0- Absente ou doute
  - 1- Il est plus difficile que d'habitude pour le patient d'atteindre l'orgasme et/ou la sensation d'orgasme est légèrement modifiée sans qu'en résulte une gêne
  - 2- Le patient 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
  - 3- Le patient n'atteint que rarement l'orgasme et/ou sa sensation d'orgasme est fortement diminuée
- G- Sécheresse vaginale (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)

## **Annexe 5 : Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) traduite en français par Briki et Vandel en 2012**

Pour chaque question, entourer la réponse correspondant à votre état général pour la semaine précédente, y compris aujourd'hui :

### **1- Comment sont vos pulsions sexuelles (désir sexuel) ?**

1 Extrêmement fortes    2 Très fortes    3 Assez fortes    4 Assez faibles    5 Très faibles    6 Absentes

### **2- Avec quelle facilité êtes-vous excité sexuellement ?**

1 Extrêmement facilement    2 Très facilement    3 Assez facilement    4 Assez difficilement    5 Très difficilement    6 Jamais

#### **VERSION HOMME :**

### **3- Pouvez-vous facilement avoir et garder une érection durant l'excitation sexuelle ?**

1 Extrêmement facilement    2 Très facilement    3 Assez facilement    4 Assez difficilement    5 Très difficilement    6 Jamais

#### **VERSION FEMME :**

### **3- Avec quelle facilité se fait la lubrification vaginale durant l'excitation sexuelle ?**

1 Extrêmement facilement    2 Très facilement    3 Assez facilement    4 Assez difficilement    5 Très difficilement    6 Jamais

### **4- Avec quelle facilité pouvez-vous avoir un orgasme ?**

1 Extrêmement facilement    2 Très facilement    3 Assez facilement    4 Assez difficilement    5 Très difficilement    6 Jamais

### **5- Vos orgasmes sont-ils satisfaisants ?**

1 Extrêmement satisfaisants    2 Très satisfaisants    3 Assez satisfaisants    4 Assez insatisfaisants    5 Très insatisfaisants    6 Jamais

#### **Dysfonction sexuelle définie par :**

- score total supérieur ou égal à 19
- ou si un item est coté à 5
- ou 3 items cotés à 4 ou plus

## **Annexe 6: Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire**

- 1- Indication for use of the current antipsychotic:
- 2- Please list all medication taken prior to the current antipsychotic (with dosage; including non-antipsychotics):
- 3- For how long did you use the previous antipsychotic?
  - 1) No use of any other antipsychotic in the month before the current antipsychotic
  - 2) < 1 week
  - 3) 1-2 weeks
  - 4) 2-6 weeks
  - 5) 6 weeks – 3 months
  - 6) > 3 months
- 4- What was the main reason for quitting the previous antipsychotic?
  - 1) Another psychotic episode
  - 2) Not effective
  - 3) Side effects
  - 4) Scientific research
  - 5) Other, namely:
- 5- Current medication (antipsychotic and co-medication, including dosage):
- 6- Can you describe the experienced result(s) of treatment with the current antipsychotic medication? *(Score is based on the opinion of the patient and the general clinical impression of the interviewer)*
  - 0) Unknown
  - 1) Significant deterioration
  - 2) Mild deterioration
  - 3) Unchanged
  - 4) Mild improvement
  - 5) Significant improvement
- 7- Which side effects do you experience from the current antipsychotic medication? *(Describe side effects mentioned spontaneously by the patient that may be related to the antipsychotic used during the past four weeks):*

Some patients notice changes in their sexual desires and functioning when using antipsychotics. Changes can be noticed during sexual intercourse with a partner or during sexual self-stimulation. Some patients notice an improvement in sexual functioning, others experience a deterioration. The following questions ask about your condition over the last 4 – 6 weeks.

- 8- Sexual desire: Have you noticed a change in sexual desire since using the current antipsychotic?
  - 0) Unknown
  - 1) Significantly decreased
  - 2) Mildly decreased
  - 3) Unchanged
  - 4) Mildly increased
  - 5) Significantly increased
- 9- Orgasm: Has your ability to achieve (come) changed since using the current antipsychotic?
  - 0) Unknown
  - 1) Significantly decreased
  - 2) Mildly decreased

- 3) Unchanged
  - 4) Mildly increased
  - 5) Significantly increased
- 10- Galactorrhea: In the past four to six weeks, did mils leak from your breasts / nipples?
- 0) Unknown
  - 1) Yes
  - 2) No
- 11- Swelling of breasts: In the last four to six weeks, did you notice a swelling of your beasts and / or nipples?
- 0) Unknown
  - 1) Yes
  - 2) No

Questions for men:

- 12- Erection: Has your ability to have an erection changed since using the current antipsychotic? (e.g., stiffness of the penis or the time required to obtain and maintain an erection)
- 0) Unknown
  - 1) Significantly decreased
  - 2) Mildly decreased
  - 3) Unchanged
  - 4) Mildly increased
  - 5) Significantly increased
  - 6) Priapism
- 13- Ejaculation: Have you noticed a change in the volume of ejaculate (sperm) since using the current antipsychotic? (e.g., less or more ejaculate than normal, or was ejaculation absent?)
- 0) Unknown
  - 1) Significantly decreased
  - 2) Mildly decreased
  - 3) Unchanged
  - 4) Mildly increased
  - 5) Significantly increased
- 14- Sexual intercourse: Did you have sexual intercourse with a partner in the last four to six weeks?
- 1) Yes
  - 2) No

Questions for women:

- 15- Contraception: Are you using hormonal contraception?
- 0) Unknown
  - 1) Yes. Which method?
  - 2) No
- 16- Menstruation: Was your menstruation absent over the past four to six weeks?
- 0) Unknown
  - 1) Yes. Date of last menstruation? Cause: pregnancy/menopause/other/unknown
  - 2) No
- 17- Lubrification: Have you noticed a change in the amount of vaginal lubrication (wetness) when you are sexually aroused (e.g., during sexual intercourse or during sexual self-stimulation) since using the current antipsychotic?
- 0) Unknown

- 1) Significantly decreased
- 2) Mildly decreased
- 3) Unchanged
- 4) Mildly increased
- 5) Significantly increased

18- Sexual intercourse: Did you have sexual intercourse with a partner in the last four to six weeks?

- 1) Yes
- 2) No

19- Pain during sexual intercourse: Did you have pain during sexual intercourse and has this changed since you began to use the current antipsychotic?

- 0) Unknown
- 1) Deterioration
- 2) Unchanged
- 3) Improvement

## 8. Références bibliographiques

1. WHO | Developing sexual health programmes. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual\\_health/rhr\\_hrp\\_10\\_22/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/rhr_hrp_10_22/en/). Consulté le 01/08/2020.
2. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010 ; 7:1598-1607.
3. Référentiel ECN. November 2014. <http://www.asso-aesp.fr/enseignement/1er-et-2e-cycle/referentiel-ecn/>. Consulté le 01/08/2020.
4. Karagianis J, Novick D, Pecenak J, et al. Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *Int J Clin Pract.* 2009 ; 63:1578-1588.
5. Dumontaud M, Korchia T, Khouani J, et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: Beyond antipsychotics. A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 ; 98:109804.
6. Üçok A, İncesu C, Aker T, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry.* 2007 ; 22:328-333.
7. Alish Y, Birger M, Manor N, et al. Schizophrenia sex offenders: a clinical and epidemiological comparison study. *Int J Law Psychiatry.* 2007 ; 30:459-466.
8. de Jager J, van Greevenbroek R, Nugter A, et al. Sexual Expression and It's Determinants, in People Diagnosed with Psychotic Disorders. *Community Ment Hlt J.* 2018 ; 54:1082-1088.
9. McCann E. The sexual and relationship needs of people who experience psychosis: quantitative findings of a UK study. *J Psychiatr Ment Hlt Nurs.* 2010 ; 17:295-303.
10. Ma MC, Chao JK, Hung JY, et al. Sexual Activity, Sexual Dysfunction, and Sexual Life Quality Among Psychiatric Hospital Inpatients With Schizophrenia. *J Sex Med.* 2018 ; 15:324-333.
11. Östman M, Björkman AC. Schizophrenia and relationships: the effect of mental illness on sexuality. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2013 ; 7:20-24.
12. Fortier P, Mottard JP, Trudel G, et al. Study of sexuality-related characteristics in young adults with schizophrenia treated with novel neuroleptics and in a comparison group of young adults. *Schizophr Bull.* 2003 ; 29:559-572.
13. Harley EWY, Boardman J, Craig T. Sexual problems in schizophrenia: prevalence and characteristics. A cross sectional survey. *Soc Psychiat Epidemiol.* 2010 ; 45:759-766.
14. Aggarwal S, Grover S, Chakrabarti S. A comparative study evaluating the marital and sexual functioning in patients with schizophrenia and depressive disorders. *Asian J Psychiatr.* 2019 ; 39:128-134.
15. Lambert M, Conus P, Eide P, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry.* 2004 ; 19:415-422.

16. Bushong ME, Nakonezny PA, Byerly MJ. Subjective quality of life and sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Sex Marital Ther.* 2013 ; 39:336-346.
17. Fan X, Henderson DC, Chiang E, et al. Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 ; 94:119-127.
18. Hou CL, Zang Y, Rosen RC, et al. Sexual dysfunction and its impact on quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Compr Psychiat.* 2016 ; 65:116-121.
19. Souaiby L, Kazour F, Zoghbi M, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder and its association with adherence to antipsychotic medication. *J Ment Health.* 2019:1-8.
20. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002 ; 63:1121-1128.
21. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res.* 2006 ; 86:244-250.
22. Knegtering H, Boks M, Blijd C, et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther.* 2006 ; 32:315-326.
23. Knegtering R, Castelein S, Bous H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 ; 24:56-61.
24. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003 ; 29:125-147.
25. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Human Psychopharmacol Clin Exp.* 2008 ; 23:201-209.
26. Giuliano F, Allard J. Dopamine and sexual function. *Int J Impot Res.* 2001 ; 13 Suppl 3:S18-28.
27. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, et al. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 2008 ; 22:56-62.
28. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem.* 2010 ; 47:292-300.
29. Zhang Y, Tang Z, Ruan Y, 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.
30. 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 ; 16:43.

31. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L, et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrino*. 2009 ; 34:989-995.
32. Sathish Kumar SV, Sinha VK. Comparative study of sexual dysfunction and serum prolactin level associated with olanzapine, risperidone, and clozapine in patients with remitted schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2015 ; 57:386-391.
33. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009 ; 29:64-73.
34. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrino*. 2008 ; 33:711-717.
35. Besnard I, Auclair V, Callery G, et al. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: pathophysiology, clinical features and guidance. *Encephale*. 2014 ; 40:86-94.
36. Zhang XR, Zhang ZJ, Zhu RX, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenia: influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics*. 2011 ; 12:1127-1136.
37. Miura I, Zhang JP, Hagi K, et al. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrino*. 2016 ; 72:1-10.
38. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs*. 1992 ; 24:1-40.
39. Uphouse L. Pharmacology of serotonin and female sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 ; 121:31-42.
40. Frohlich PF, Meston CM. Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol Behav*. 2000 ; 71:383-393.
41. Chan JSW, Snoeren EMS, Cuppen E, et al. The serotonin transporter plays an important role in male sexual behavior: a study in serotonin transporter knockout rats. *J Sex Med*. 2011 ; 8:97-108.
42. Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, et al. Serotonin 2A -1438 G/A and G-protein Beta3 subunit C825T polymorphisms in patients with depression and SSRI-associated sexual side-effects. *Neuropsychopharmacol*. 2006 ; 31:2281-2288.
43. Burri A, Hysi P, Clop A, et al. A genome-wide association study of female sexual dysfunction. *PLoS ONE*. 2012 ; 7:e35041.
44. Sood S, James W, Bailon M-J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharm*. 2008 ; 23:9-17.
45. Smith ER, Lee RL, Schnur SL, et al. Alpha 2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: I. Mating behavior. *Physiol Behav*. 1987 ; 41:7-14.
46. Loh C, Leckband SG, Meyer JM, et al. Risperidone-induced retrograde ejaculation: case report and review of the literature. *Int Clin Psychopharm*. 2004 ; 19:111-112.

47. Fond G, Godin O, Dumontaud M, et al. Sexual dysfunctions are associated with major depression, chronic inflammation and anticholinergic consumption in the real-world schizophrenia FACE-SZ national cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 ; 94:109654.
48. White JM, Rumbold GR. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. *Psychopharmacology*. 1988 ; 95:1-14.
49. Ravichandran D, Gopalakrishnan R, Kuruvilla A, et al. Sexual Dysfunction in Drug-Naïve or Drug-Free Male Patients with Psychosis: Prevalence and Risk Factors. *Indian J Psychol Med*. 2019 ; 41:434-439.
50. Marques TR, Smith S, Bonaccorso S, et al. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2012 ; 201:131-136.
51. Malik P, Kemmler G, Hummer M, et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 ; 31:274-280.
52. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, et al. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 ; 174:156-160.
53. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, et al. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 ; 34:1342-1344.
54. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacol*. 2005 ; 30:1923-1931.
55. Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry*. 2005 ; 58:417-423.
56. McCann E. The expression of sexuality in people with psychosis: breaking the taboos. *J Adv Nurs*. 2000 ; 32:132-138.
57. Acuña MJ, Martín JC, Graciani M, et al. A comparative study of the sexual function of institutionalized patients with schizophrenia. *J Sex Med*. 2010 ; 7:3414-3423.
58. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, et al. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2009 ; 373:408-415.
59. McCann E. Exploring sexual and relationship possibilities for people with psychosis--a review of the literature. *J Psychiatr Ment Hlt Nurs*. 2003 ; 10:640-649.
60. Hasson-Ohayon I, Hertz I, Vilchinsky N, et al. Attitudes toward the sexuality of persons with physical versus psychiatric disabilities. *Rehabil Psychol*. 2014 ; 59:236-241.
61. Chan F, Tarvydas V, Blalock K, et al. Unifying and Elevating Rehabilitation Counseling Through Model-Driven, Diversity-Sensitive Evidence-Based Practice. *Rehabil Couns Bull*. 2009 ; 52:114-119.

62. Hunt GE, Large MM, Cleary M, et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018 ; 191:234-258.
63. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, et al. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res.* 2010 ; 119:101-109.
64. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male Sexual Function and Smoking. *Sex Med Rev.* 2016 ; 4:366-375.
65. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU Int.* 2004 ; 94:1310-1313.
66. Harte CB, Meston CM. The inhibitory effects of nicotine on physiological sexual arousal in nonsmoking women: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *J Sex Med.* 2008 ; 5:1184-1197.
67. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, et al. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health.* 2019 ; 13:1557988319892464.
68. Prabhakaran DK, Nisha A, Varghese PJ. Prevalence and correlates of sexual dysfunction in male patients with alcohol dependence syndrome: A cross-sectional study. *Indian J Psychiatry.* 2018 ; 60:71-77.
69. Zaazaa A, Bella AJ, Shamloul R. Drug addiction and sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013 ; 42:585-592.
70. Waldinger MD. Chapter 27 - Psychiatric disorders and sexual dysfunction. In: Vodušek DB, Boller F, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 130. *Neurology of Sexual and Bladder Disorders.* Elsevier; 2015:469-489.
71. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011 ; 10:52-77.
72. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, et al. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res.* 2008 ; 20:358-365.
73. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabetic Med.* 2017 ; 34:1185-1192.
74. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014 ; 65:968-978.
75. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 ; 8:195-201.
76. Monteleone P, Amore M, Cabassi A, et al. Attitudes of Italian Psychiatrists Toward the Evaluation of Physical Comorbidities and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia. Implications for Clinical Practice. In: *Frontiers in psychiatry.* Vol 10. *Frontiers in psychiatry;* 2019:842.

77. Stevenson RWD. Sexual medicine: why psychiatrists must talk to their patients about sex. *Can J Psychiatry*. 2004 ; 49:673-677.
78. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharm*. 2011 ; 26:130-140.
79. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, et al. A systematic review of instruments to measure sexual functioning in patients using antipsychotics. *J Sex Res*. 2014 ; 51:383-389.
80. Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, et al. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 ; 18:10.
81. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004 ; 64:2291-2314.
82. Bo Q, Dong F, Li X, et al. Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016 ; 16:386.
83. Nunes LVA, Moreira HC, Razzouk D, et al. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther*. 2012 ; 38:281-301.
84. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*. 2008 ; 22:244-253.
85. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial. *Psychiat Res*. 2008 ; 159:115-120.
86. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinol*. 2006 ; 31:577-588.
87. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych Open*. 2015 ; 1:172-177.
88. Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, 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 ; 38:317-326.
89. Bacconi L, Gressier F. Efficacy and tolerance of PDE-5 in the treatment of erectile dysfunction in schizophrenic patients: A literature review. *Encephale*. 2017 ; 43:55-61.
90. Grigg J, Worsley R, Thew C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology*. 2017 ; 234:3279-3297.
91. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry*. 2014 ; 171:523-538.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## Résumé

Les dysfonctions sexuelles touchent 34 à 67% des patients atteints de schizophrénie, altèrent la qualité de vie des patients et de leur partenaire et modifient l'évolution de la maladie. L'objectif de cette thèse était de réaliser une revue non exhaustive de la littérature en utilisant les bases de données Pubmed et Cochrane. Un total de 91 articles publiés jusqu'en 2020 a été inclus dans cette revue de la littérature. L'origine principalement retenue à ces troubles est iatrogène du fait de l'action anti-dopaminergique des antipsychotiques, source de diminution de la motivation et d'hyperprolactinémie. Les autres cibles des antipsychotiques sont également associés à des atteintes de la fonction sexuelle, c'est le cas des récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques, histaminique et cholinergiques. Ces dysfonctions sexuelles sont également présentes avant l'instauration d'un traitement chez des patients présentant leur premier épisode psychotique, ou encore chez des patients à haut risque d'en développer, ce qui est en faveur d'une origine physiopathologique de ces troubles. Le trouble psychiatrique a un rôle sur la fonction sexuelle par le biais des symptômes psychotiques négatifs, de l'institutionnalisation et de l'auto-stigmatisation. L'influence des pathologies comorbides est également étudiée, notamment les pathologies cardiovasculaires, les pathologies addictives et les pathologies psychiatriques. Un algorithme de la prise en charge de ces troubles a pu être évoqué dans certaines études, telles que la diminution de la posologie du traitement, le relais vers un antipsychotique moins à risque de ce type d'effet secondaire, ou l'adjonction d'Aripiprazole. Des traitements adjuvants sont également possibles comme des traitements hormonaux ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5. Enfin une prise en charge psychothérapeutique semblerait bénéfique.

## Resume

Sexual dysfunctions affect 34 to 67% of patients with schizophrenia, alter both patients and their partners quality of life, and modify the course of the disease. Purpose of this thesis was to conduct a non-exhaustive review of the literature using the Pubmed and Cochrane databases. A total of 91 articles published until 2020 were included in this review. The main root cause of these disorders is iatrogenic due to the anti-dopaminergic action of antipsychotics, leading to reduction in motivation and hyperprolactinemia. Other targets of antipsychotics are also associated with impairment of sexual function, such as serotonergic, adrenergic, histamine and cholinergic receptors. These sexual dysfunctions are also present before the start of treatment in patients presenting their first psychotic episode, or in patients at high risk of developing them, which is in favor of a physio-pathological origin of these disorders. The psychiatric disorder plays a role in sexual function through negative psychotic symptoms, institutionalization and self-stigmatization. The influence of comorbid pathologies is also studied, including cardiovascular, addictive and psychiatric pathologies. An algorithm for the management of these disorders has been suggested in some studies, such as reducing the dosage of the treatment, switching to an antipsychotic that is less likely to cause this type of side effect, or adding Aripiprazole. Adjuvant treatments are also possible, such as hormonal treatments or phosphodiesterase 5 inhibitors. Finally, psychotherapeutic treatment would seem to be beneficial.

## Mots Clés

Dysfonctions sexuelles ; Effets secondaires sexuels ; Satisfaction sexuelle ; Schizophrénie ; Antipsychotiques ; Hyperprolactinémie

## UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. des Sciences Médicales  
146 rue Léo Saignat