Antipsychotiques atypiques et dysfonction sexuelle : à propos de cinq cas associés à la rispéridone

T. HAEFLIGER [(1)], C. BONSACK

Atypical antipsychotics and sexual dysfunction : five case-reports associated with risperidone

Literature findings. *Sexual and reproductive function side effects of atypical antipsychotics are frequent, often underestimated and badly tolerated (26). They contribute to the 50 % rate of non-compliance reported for treated patients (23). Prevalence of sexual dysfunction associated with atypical antipsychotic treatment is high, varying from 18 to 96 % (2, 3, 7, 9, 18, 20, 22, 31, 35). Atypical antipsychotics aren't, as a group, much better than typical antipsychotics, and among them, risperidone seems to induce more and quetiapine less sexual dysfunction. Most atypicals are non-selective, and have actions on multiple central and peripheral receptors. Among these, dopaminergic blockade could have a direct – altering motivation (desire) and reward (orgasm) – and an indirect negative influence on sexuality. Actually, the secondary hyperprolactinemia induced by some antipsychotics (typical antipsychotics, risperidone and amisulpiride), is dose-dependent, more pronounced for female patients, and may have a detrimental effect on sexual function. It also may result in hypogonadism, particularly for female patients (30). The long-term consequences of this secondary hypogonadism are subject to debate but potentially severe (34). Furthermore, the blocking and/or modulating actions of atypical antipsychotics on adrenaline, serotonine, histamine or acetyl-choline receptors all have the potential to contribute to secondary sexual problems. The pharmacological profile of risperidone, characterized by a strong affinity for D2 and alpha1 receptors, correlates with his tendency to significantly elevate prolactin levels and to produce ejaculatory disturbances.* **Five case-reports.** *We describe five case-reports of sexual or hormonal disturbances associated with risperidone treatment : two cases of ejaculatory disturbance, one case of galactorrhea and two cases of amenorrhea. Alberto and David are two young male schizophrenic patients, treated with risperidone, and complaining of a total absence of ejaculation despite a preserved orgasm. Many recent case-reports describe the occurrence of retrograde ejaculation associated with risperidone (4, 12, 16, 24, 28, 32) but the exact prevalence is unknown. Retrograde ejaculation is thought to be related to the strong adrenolytic activity of risperidone. Alberto refused his medication because the ejaculatory dysfunction was unbearable for him. A switch to haloperidol depot was eventually well tolerated, without any sexual complaints. His case emphasizes the importance of sexual function for self-esteem and how this may amplify the intolerance to side-effects. David is on depot-risperidone in a setting of a legally forced treatment. Though he – reluctantly – accepts his medication, this side effect exacerbates his pre-existing delusions, strongly focused on sexual themes. His case illustrates how intolerance to sexual side-effects may be amplified by nature of delusions. Mireille is a 58 year old psychotic female patient, whose 2 mg risperidone treatment produced a unilateral galactorrhea. This sign became problematic because potentially visible at a time when Mireille started an activity in a sheltered occupation in town. Lowering dosage of antipsychotic allowed disappearance of the problem. Subjective responses to galactorrhea have been reported to be highly individual. Apart being a potentially visible side-effect, it may be misinterpreted as evidence of pregnancy or of a tumoral process. The cases of Ermina and Denise illustrate two contrasted situations in terms of subjective tolerability of reproductive function side-effects. Both were pre-menopausal patients with hyperprolactinemia secondary to risperidone treatment, resulting in amenorrhea. This was unbearable for Ermina. A switch to olanzapine allowed, one month later, the menses*

(1) Unité de Psychiatrie Communautaire, Sévelin, 18, 1004 Lausanne.

Travail reçu le 1er juillet 2004 et accepté le 14 octobre 2004.
Tirés à part : T. Haefliger (à l'adresse ci-dessus).

to resume. For Denise, on the other hand, the amenorrhea was a positive event, freeing her of unpleasant menses. **Discussion.** *Amenorrhea occurs in about 30 % of pre-menopausal women treated with risperidone (3). It is a consequence of hyperprolactinemia, which, although often silent, is not devoid of potential negative consequences (*ie *increased risk of osteoporosis or neoplasia, worsening of psychopathology) (34). When hyperprolactinemia is symptomatic, lowering of the dose of the antipsychotic, or switching to a prolactin-sparing agent (olanzapine, quetiapine, aripiprazole and clozapine) is recommended. Before this, women with amenorrhea secondary to antipsychotic-induced hyperprolactinemia should be advised that menses may resume. Especially after long-standing amenorrhea they may assume being menopaused, hence may believe birth control measures are no longer required. The prevalence of antipsychotic-induced sexual and reproductive function side-effects is high. Clinicians should be aware of them, because they are often badly tolerated, are associated with a low satisfaction and may therefore result in low adherence with treatment. This implies for the clinician to overtly discuss with the patient of his sexuality and the potential negative impact of antipsychotic treatment on it. The recognition of these problems allows the searching together for a solution.* **Conclusion.** *The described cases indicate that solving the problem is often possible, provided that individual preferences and subjective impact are taken in account. Antipsychotic treatment is often prescribed for very long periods. A better knowledge of – and attention to – the associated side effects, particularly on the sexual and reproductive functions, is necessary in order to reduce some potentially negative long-term effects and to improve the adherence to treatment of our patients.*

Key words : *Amenorrhea ; Antipsychotic agents ; Compliance ; Galactorrhea ; Risperidone ; Sexual dysfunctions.*

Résumé. *Les effets secondaires sexuels des antipsychotiques atypiques sont fréquents, en général sous-estimés par les cliniciens et subjectivement mal tolérés par les patients. Ils contribuent à l'importante non-compliance rapportée chez les patients traités. La plupart des antipsychotiques atypiques sont non sélectifs et ont des actions sur une multitude de récepteurs tant centraux que périphériques. Parmi celles-ci, l'action antidopaminergique pourrait avoir un effet délétère direct et indirect sur la fonction sexuelle en général. Pour certaines substances (neuroleptiques conventionnels, rispéridone et amisulpiride), l'antagonisme dopaminergique peut induire une hyperprolactinémie, qui contribue aux dysfonctions sexuelles et pourrait provoquer, particulièrement chez les femmes, un hypogonadisme. Les conséquences à long terme de cet hypogonadisme, qui équivaut à une ménopause précoce, sont encore débattues mais potentiellement sévères. Par ailleurs, les actions adrénolytiques, antihistaminiques, anticholinergiques et modulatrices de la fonction sérotoninergique de certains antipsychotiques atypiques contribuent également à induire des troubles sexuels. Afin d'illustrer les conséquences de ces dysfonctions sexuelles sur les patients et de discuter les solutions possibles, 5 cas de dysfonction sexuelle ou de la fonction reproductive apparus sous traitement par rispéridone sont présentés : 2 cas de troubles éjaculatoires, 1 cas de galactorrhée et 2 cas d'aménorrhée. L'impact subjectif de ces troubles ainsi que leurs effets sur la compliance et les solutions possibles sont discutés.*

Mots clés : *Aménorrhée ; Antipsychotiques atypiques ; Dysfonctions sexuelles ; Galactorrhée ; Rispéridone.*

INTRODUCTION

Bien que les antipsychotiques atypiques présentent certains avantages sur les antipsychotiques conventionnels, tels qu'un profil thérapeutique plus large et une incidence diminuée d'effets extrapyramidaux, ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, dont les principaux sont la prise de poids, la sédation et les dysfonctions sexuelles. Mais, alors que les premiers sont reconnus et discutés avec les patients, les effets secondaires sexuels, fréquents et souvent très gênants, sont rarement abordés lors des entretiens cliniques (26). De manière générale, les effets indésirables des antipsychotiques sont fréquents. Une étude sur 202 patients traités pour une psychose rapporte que virtuellement tous les patients (99 %) souffraient d'au moins un effet indésirable, dont 31 % étaient perçus comme « sévères » à « très sévères » (33). En partie en raison de ces effets, environ 50 % des patients souffrant de schizophrénie n'adhèrent pas, ou de manière incomplète, au traitement (23). Cette non-compliance augmente le risque de rechute et de réhospitalisation, aggrave le pronostic et a des conséquences économiques élevées. La compliance peut néanmoins être améliorée par a) une information adéquate sur les risques et la nature des effets indésirables et b) par l'identification et le traitement de ces effets indésirables, leur prévention étant actuellement pratiquement impossible (8).

La revue de littérature ci-après va résumer brièvement les connaissances sur la sexualité de personnes souffrant de schizophrénie et l'influence des antipsychotiques atypiques sur celle-ci. Les mécanismes supposés de ces effets secondaires, avec un accent particulier sur l'antagonisme dopaminergique et l'hyperprolactinémie, seront exposés. La présentation de 5 patients ayant présenté des troubles sexuels ou de la fonction reproductive (aménorrhée, galactorrhée) avec un traitement par rispéridone, permettra de discuter des conséquences de ces troubles et des solutions élaborées individuellement pour chacun d'entre eux.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

La plupart des malades souffrant de schizophrénie sont sexuellement actifs, le plus souvent par masturbation. Ils

présentent cependant nettement plus de dysfonctions sexuelles que la population normale. Un aspect du problème réside dans leur manque de compétences sociales pour rencontrer des partenaires sexuels potentiels, particulièrement pour les hommes, dont la maladie commence souvent au moment crucial de l'adolescence. D'autre part, bien que le traitement antipsychotique améliore certains aspects du fonctionnement sexuel (fréquence des pensées sexuelles, désir sexuel), il provoque une détérioration supplémentaire dans d'autres domaines (érection, orgasme et satisfaction globale sur le plan sexuel) (1).

La prévalence de dysfonctions sexuelles chez des patients psychotiques traités par des neuroleptiques varie entre 18 à 96 % selon les études *(tableau I)*. Ces valeurs sont difficiles à comparer entre elles car les études présentent d'importantes différences dans la sélection des patients et dans les méthodes utilisées pour les évaluer. Néanmoins, la fréquence des troubles sexuels est élevée, systématiquement supérieure aux groupes contrôle éventuels, et les antipsychotiques atypiques ne présentent pas un avantage net sur les antipsychotiques conventionnels. Enfin, parmi les atypiques, la rispéridone semble induire le plus de troubles sexuels.

Rispéridone

La rispéridone présente une tendance marquée à élever la prolactine et à induire des dysfonctions sexuelle et reproductive, comparable à l'halopéridol (14), et supérieure à celle de la plupart des antipsychotiques atypiques *(tableau I)*. Les prévalences rapportées vont de 43,2 % (3) à plus de 64 % (18, 22). Les troubles concernent toutes les phases du cycle de réponse sexuelle. En particulier, sa très forte action bloquante sur les récepteurs adrénergiques alpha1 pourrait expliquer sa tendance à provoquer des troubles éjaculatoires, en particulier une éjaculation rétrograde (4, 12, 16, 24, 28, 32) et, plus rarement, un priapisme (5).

TABLEAU I. — *Études évaluant spécifiquement la prévalence de dysfonctions sexuelles chez des patients traités par des antipsychotiques.*

Étude	Nombre total de patients	Type de médication	Prévalence de troubles sexuels	Commentaires	Pourcentage de troubles sexuels chez les contrôles normaux
Aizenberg *et al.* (2001) (2)	60	AC (n = 30) Clozapine (n = 30)	Non disponible	Clozapine : moins de problèmes orgasmiques et meilleure satisfaction sexuelle	–
Bobes *et al.* (2003) (3)	636	Halopéridol (n = 130) Olanzapine (n = 28) Quétiapine (n = 43) Rispéridone (n = 232)	38,1 % 35,3 % 18,2 % 43,2 %	Quétiapine : période d'observation courte	–
Fakhoury *et al.* (2001) (7)	200	AC et AA	43 %	Questionnaires envoyés à des clients d'une *helpline* Pas de différence significative entre AC/AA	–
Fortier *et al.* (2003) (9)	45	Rispéridone, olanzapine, clozapine	60 %	Les problèmes sexuels et hormonaux étaient supérieurs dans le groupe risp que olanz (ns)	H = 15 %, F = 40 %
Knegtering *et al.* (2003) (18)	162	AC (n = 40) Olanzapine (n = 40) Rispéridone (n = 82)	43 % 18 % 64 %	Rispéridone : 50 % de troubles orgasmiques (olanzapine = 3 %)	-
MacDonald *et al.* (2003) (20)	98	AC et AA	H 82 % F 96 %	Au moins une plainte sexuelle, même légère. Pas d'association entre dysfonction sexuelle et type de médication antipsychotique	H = 38 % F = 58 %
Mullen *et al.* (2001) (22)	54	Halopéridol (n = 17) Clozapine (n = 17) Rispéridone (n = 20)	29 % 59 % 65 %	Étude rétrospective sur dossier, comprend dysfonctions sexuelles et reproductives	–
Smith *et al.* (2002) (31)	101	AC	45 %		17 %
Wirshing *et al.* (2002) (35)	25	Clozapine, rispéridone, AC	80-86 %	Critère d'évaluation : impression globale de l'interviewer sur les dysfonctions sexuelles	

AA = antipsychotique atypique ; AC = antipsychotique conventionnel ; n = nombre de sujets, ns = non significatif

Olanzapine

Les études investiguant de manière spécifique les effets secondaires sexuels rapportent soit a) une prévalence inférieure à – mais se rapprochant de celle – de la rispéridone ou de l'halopéridol (3, 7), soit b) une prévalence nettement réduite (18). Plusieurs auteurs observent qu'une des différences essentielles entre la rispéridone et l'olanzapine réside en un risque nettement plus élevé de troubles éjaculatoires pour le premier (3, 18).

Quétiapine

La quétiapine ne provoque pas d'élévation durable de la prolactine. Bobes *et al.* observent une prévalence de dysfonctions sexuelles nettement inférieure pour la quétiapine en comparaison avec d'autres antipsychotiques (3). Une limite majeure de cette étude est cependant que les patients sous quétiapine avaient ce traitement depuis un peu plus d'un mois (en raison de son introduction récente au moment de l'étude), alors que les autres groupes de patients avaient tous une durée moyenne de traitement de plus d'un an. Il n'est pas exclu que la fréquence des dysfonctions sexuelles augmente avec la durée de traitement de quétiapine et que la faible prévalence rapportée soit trop optimiste. La quétiapine présente une affinité élevée pour le récepteur adrénergique, ce qui pourrait théoriquement se traduire par une élévation du risque de priapisme ou de troubles éjaculatoires. Il n'y a pas à notre connaissance de données sur ce sujet.

Amisulpride

L'amisulpride est un antagoniste sélectif D2/D3, sans action notable sur aucun autre récepteur et en particulier le 5-HT_{2A}. Sa forte affinité pour le récepteur D2 se traduit par une tendance marquée à l'élévation de la prolactine. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude investiguant spécifiquement la prévalence de dysfonctions sexuelles sous amisulpride.

Clozapine

La clozapine ne provoque pas d'élévation significative de la prolactine, mais présente une forte activité adrénolytique et anticholinergique. Concernant les dysfonctions sexuelles, les études donnent des résultats contradictoires : Aizenberg *et al.* en rapportent moins chez les patients sous clozapine en comparaison avec des patients traités par des neuroleptiques conventionnels (2), alors que Hummer *et al.* rapportent une fréquence similaire de troubles sexuels dans les deux groupes (13). Les résultats de Hummer sont toutefois critiqués sur le plan méthodologique (18).

En résumé, la prévalence des dysfonctions sexuelles induites par les antipsychotiques est importante. Des études comparant la prévalence et la nature des dysfonctions sexuelles entre les antipsychotiques atypiques seraient souhaitables. La rispéridone pourrait en induire plus, et la quétiapine moins.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les antipsychotiques interfèrent avec la physiologie sexuelle et reproductive par leurs multiples effets pharmacologiques. Les mécanismes sous-jacents sont soit centraux, spécifiques ou non, périphériques ou liés à des modifications hormonales.

Dopamine

Tous les antipsychotiques actuellement utilisés en clinique sont des antagonistes dopaminergiques. L'antagonisme dopaminergique s'exerce de manière variable sur 4 voies dopaminergiques principales, avec des conséquences cliniques différentes : l'action sur la voie mésolimbique serait responsable de l'action antipsychotique, l'action sur la voie mésocorticale des effets sur les symptômes négatifs, l'action sur la voie nigrostriatale des effets moteurs extrapyramidaux et l'action sur la voie tubéro-infundibilaire résulte, au-dessus d'un certain seuil, en une élévation de la sécrétion de prolactine. Les voies mésolimbique et mésocorticale sont impliquées dans les systèmes cérébraux de motivation et de récompense. Sur le plan sexuel, la dopamine est probablement impliquée dans les phases de désir (motivation) et dans l'orgasme (récompense). Le bloc dopaminergique pourrait donc contribuer directement à une diminution du désir sexuel et à des troubles orgasmiques.

Prolactine

La prolactine contrôle le processus de la lactation, influence probablement le comportement maternel, et a une fonction de régulation gonadotrophique et de la libido (et possiblement d'autres aspects du comportement sexuel). Sa sécrétion est influencée par de multiples facteurs tels que la grossesse, la lactation, le stress, l'activité sexuelle et la stimulation du mamelon. Elle est principalement inhibée par l'action de la dopamine, mais également par le GABA (acide gamma-amino-butyrique) ou l'acétylcholine. Elle est stimulée par la sérotonine – qui agit par le biais de *prolactin-releasing factors* tels que la thyrotrophine (TRH), le *Vasoactive Intestinal Polypeptide* (VIP) – et par de nombreuses autres substances endogènes. Les concentrations normales sont de 5-25 ng/ml pour les femmes et de 5-20 ng/ml pour les hommes. Certains effets cliniques de l'hyperprolactinémie peuvent apparaître à partir de taux sériques de prolactine de 30 ng/ml (21).

Les taux de prolactine de patients schizophrènes non traités sont comparables à ceux de la population normale (25). Le risque d'élévation de la prolactinémie induite par les antipsychotiques dépend de la substance *(tableau II)* et du sexe, les femmes étant nettement plus susceptibles que les hommes jusqu'à la ménopause (17). L'élévation

TABLEAU II. — *Antipsychotiques et prolactine.*

Antipsychotiques préservant la prolactine	Clozapine Olanzapine Quétiapine Aripiprazole
Antipsychotiques élevant la prolactine	Antipsychotiques conventionnels Rispéridone Amisulpride

est dose-dépendante (17, 29) et apparaît en règle générale rapidement, atteignant un pic entre 1 et 3 mois pour ensuite diminuer lentement (17, 27). Toutefois, une aggravation est possible à long terme, notamment avec la rispéridone (3).

La majorité des effets secondaires cliniques de l'hyperprolactinémie résulte d'une dérégulation de l'axe hypotalamo-hypophyso-gonadique *(tableau III)*. Chez les femmes, une élévation de la prolactinémie induite par un antipsychotique résulte souvent en un état hypogonadique, avec une diminution des taux d'œstrogène et de progestérone (29). Kinon *et al.* observent que 31,6 % des femmes traitées en âge de procréer (n = 57) avec une hyperprolactinémie avaient un taux d'œstradiol inférieur au taux moyen de femmes ménopausées avec une prolactinémie normale (17). Les symptômes incluent des irrégularités menstruelles, une anovulation et une aménorrhée – dont la conséquence est souvent une infertilité – et une galactorrhée et/ou une sensation d'engorgement mammaire. En outre, cet hypo-œstrogénisme, équivalent à une ménopause précoce, pourrait avoir à long terme des effets délétères sur la minéralisation osseuse, sur l'endothélium cardiaque, sur le système immunitaire (observé sur des modèles animaux), augmenter le risque de cancer du sein et, enfin, priver les femmes des effets antioxydants et neuroprotecteurs des œstrogènes (34).

Chez les hommes, il ne semble pas qu'il y ait de perturbation majeure de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique sous traitement antipsychotique aux doses usuelles (15, 17, 18, 29). En revanche, la prolactine est activement concentrée dans les testicules et diminue la production de sperme et la motilité des spermatozoïdes (11). Elle pourrait en outre être impliquée dans la prise pondérale associée aux neuroleptiques.

L'association entre la dose des antipsychotiques élevant la prolactine, le degré d'élévation de la prolactine et la prévalence de dysfonctions sexuelles suggère une possible relation causale. La normalisation rapide des taux de prolactine par la bromocriptine (un agoniste dopaminergique) restaure la fonction sexuelle indépendamment des taux de testostérone, et suggère un effet direct de la prolactine, bien qu'il soit difficile de distinguer l'effet de l'abaissement de la prolactine de l'effet dopaminergique. D'autre part, l'influence des antipsychotiques élevant la prolactine sur de multiples autres systèmes régulateurs de la fonction sexuelle rend l'évaluation de cette relation causale difficile.

En résumé, le risque d'élévation de la prolactine dépend de la substance, est dose-dépendant, et plus marqué chez les femmes. Les conséquences à court et à long termes sont également plus graves chez les femmes, nettement plus susceptibles que les hommes de développer un hypogonadisme. L'hyperprolactinémie est réversible à l'arrêt du traitement neuroleptique ou après passage à un atypique n'élevant pas la prolactine. Elle joue probablement un rôle important dans l'induction de troubles sexuels, mais les mécanismes précis n'en sont pas connus.

Sérotonine

La sérotonine possède, en fonction des récepteurs activés, des actions soit positives soit inhibitrices sur la fonction sexuelle. Chez l'homme, au niveau central, l'activation de récepteurs 5-HT_{1A} aurait une action positive sur le comportement sexuel, alors que la stimulation de récepteurs 5-HT_{2A} l'inhibe. En périphérie, la sérotonine a diverses fonctions, dont des actions vasodilatatrice et vasoconstrictrice (étymologiquement : « qui tonifie le sérum ») et, possiblement, celle de participer au cycle de la réponse sexuelle normale, en facilitant l'excitation sexuelle par son action vasodilatatrice (10). Il est possible que l'action anti-5-HT_{2A} de la majorité des atypiques interfère avec ce processus périphérique.

TABLEAU III. — *Conséquences potentielles de l'hyperprolactinémie secondaire à des antipsychotiques.*

Femmes	Hommes
Court terme : Troubles menstruels (anovulation, aménorrhée, chaos menstruel) Galactorhée Engorgement mammaire Dysfonction sexuelle Infertilité	*Court terme :* Perte de la libido Dysfonction érectile Dysfonction éjaculatoire Spermatogenèse diminuée Gynécomastie Prise pondérale ?
Long terme : Diminution de la densité minérale osseuse secondaire à une déficience en œstrogènes Maladies cardio-vasculaires ? Cancer (sein, endomètre) ? Dépression ? Péjoration des symptômes psychotiques ?	*Long terme :* Diminution de la densité minérale osseuse secondaire à une déficience en testostérone ? Maladies cardio-vasculaires ? Dépression ?

Acétylcholine

On sait peu de choses sur les mécanismes cholinergiques centraux de la fonction sexuelle. Certains indices indiquent que les médications anticholinergiques diminuent le comportement sexuel en général, et affectent en particulier l'érection.

Noradrénaline

L'interaction des antipsychotiques atypiques avec les mécanismes cholinergiques et adrénergiques périphériques peut induire des dysfonctions érectiles et éjaculatoires, particulièrement par le blocage de récepteurs adrénergiques 1. En effet, la balance entre les effets adrénergiques et cholinergiques est un facteur déterminant pour le degré de congestion du corps caverneux, et probablement aussi des organes sexuels féminins. L'action adrénolytique 1 favorise ainsi l'apparition d'un priapisme (5). On pense que le bloc 1 est également responsable de l'éjaculation rétrograde, liée à l'absence de fermeture du sphincter du col de la vessie, permettant le passage de tout ou d'une partie de l'éjaculat dans la vessie. Cliniquement, un individu avec une éjaculation rétrograde ressent habituellement un orgasme psychique, mais le contenu observé de l'éjaculat est minimal ou nul.

Histamine

Les effets sédatifs centraux produits par l'action antihistaminique peuvent résulter en un intérêt réduit pour l'activité sexuelle et une baisse du fonctionnement sexuel.

En résumé, la plupart des antipsychotiques atypiques ont une action sur de nombreux récepteurs centraux et périphériques. Cette non-sélectivité pourrait expliquer l'« atypicalité » de ces substances (excepté pour l'amisulpride et l'aripiprazole). Cependant, leurs propriétés bloquantes sur les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, noradrénergiques et histaminiques pourraient également contribuer au développement d'effets secondaires sexuels. Parmi ces propriétés, l'antagonisme dopaminergique et l'hyperprolactinémie secondaire sont probablement les facteurs les plus importants.

CAS CLINIQUES ET DISCUSSION

Éjaculation rétrograde et rispéridone

L'importance de la fonction sexuelle pour l'*image de soi* peut amplifier l'intolérance aux effets secondaires des neuroleptiques, comme dans la situation d'Alberto.

Alberto est un sicilien de 38 ans, connu pour une schizophrénie paranoïde, peu compliant au traitement médicamenteux. Renfermé et peu bavard, il ne s'étend pas spontanément sur ce qui le gêne. Interrogé de manière plus approfondie, il apparaît qu'il attache beaucoup d'importance à sa virilité et au bon fonctionnement de sa sexualité. Un traitement par olanzapine (10 mg/j) induit des troubles de l'érection et doit être arrêté. Un essai de traitement de rispéridone est alors tenté, dans la perspective d'un traitement neuroleptique d'action prolongée pour pallier à l'absence d'observance au traitement. Dès la première semaine, le patient remarque des troubles éjaculatoires, n'éprouvant pas de trouble de la libido ou de l'érection, et obtenant une sensation d'orgasme, mais se plaignant d'une absence complète d'éjaculation, et cela de manière répétée, et persistante malgré une baisse de la rispéridone à 1 mg/j. Très perturbé par ces dysfonctionnements, Alberto était parfaitement explicite sur le fait que ces effets secondaires lui feraient arrêter son traitement. Contrairement à toute attente, il a finalement préféré un dépôt d'halopéridol décanoas, instauré progressivement pour atteindre 50 mg par mois. Après plusieurs mois de traitement, le patient reste satisfait de cette médication, qui le détend et a éliminé ses hallucinations, et qui se révèle moins gênante pour sa sexualité.

L'intolérance aux effets secondaires sexuels peut aussi être amplifiée par la *nature du délire*.

David est un jeune homme de 25 ans, sans domicile fixe depuis 5 ans. Il souffre depuis l'adolescence d'une schizophrénie paranoïde chronique sévère. Après de multiples hospitalisations sans suite, il est finalement contraint à un traitement ambulatoire ordonné par la justice. Dans ce contexte, un traitement dépôt de rispéridone, progressivement augmenté à 50 mg toutes les deux semaines, permet un amendement partiel de la symptomatologie psychotique. Néanmoins, son délire reste concentré sur des thèmes sexuels, comme son orientation ou sa puissance sexuelle. Les effets secondaires du traitement apparaissent de ce fait amplifiés par ces préoccupations délirantes : observant une absence d'éjaculation, il se plaint que ce traitement le rend stérile. Néanmoins, considérant le mandat médico-légal et l'instabilité psychosociale majeure de ce patient, associée aux antécédents de non-compliance au traitement, aucune autre solution n'a pu être trouvée pour l'instant.

Les situations d'Alberto et de David rapportent la survenue anamnestique d'éjaculation rétrograde sous traitement de rispéridone. Un sédiment urinaire à la recherche de spermatozoïdes aurait permis d'établir ce diagnostic avec certitude. Plusieurs *case-reports* récents décrivent des éjaculations rétrogrades associées à la rispéridone (4, 12, 16, 24, 28, 32), mais la prévalence de cet effet secondaire n'est pas connue. De nombreux antipsychotiques conventionnels provoquent une éjaculation rétrograde dont, en particulier, un tiers des patients traités par la thioridazine (19). L'éjaculation rétrograde est induite par les substances ayant une forte activité anti- 1, comme la rispéridone.

Pour Alberto, ces troubles constituaient la motivation principale du refus du traitement médicamenteux. Une discussion approfondie à propos de ses préoccupations a permis de trouver une alternative. L'éjaculation rétrograde peut résulter en une stérilité, mais n'a pas, à notre connaissance, de conséquence somatique à long terme.

Sur le plan psychique, en revanche, une absence ou une diminution marquée du volume de l'éjaculat peut perturber certains patients et provoquer une diminution intolérable de l'estime de soi. Pour David, la compliance est assurée par l'administration du médicament en injections et par le mandat médico-légal. Toutefois, la présence de ces troubles éjaculatoires entre en résonance avec les préoccupations délirantes à thématique sexuelle et les amplifie. D'autre part, le patient se plaint de cet effet secondaire qui lui occasionne une gêne importante et contribuerait à l'arrêt de la médication s'il n'y était pas contraint.

Galactorrhée et rispéridone

La visibilité d'un effet secondaire tel qu'une galactorrhée peut devenir particulièrement problématique lorsque le patient reprend des contacts sociaux, comme le montre la situation de Mireille.

Nous avons pris contact avec Mireille, âgée de 58 ans, dans une vieille ferme insalubre, sur demande de sa fille, inquiète des comportements bizarres et rigides de sa mère. Elle présentait un délire de persécution assez structuré, étant convaincue que l'administration la vole. Après de nombreuses visites à domicile, une relation de confiance peut être établie et, bien que niant toute maladie, elle accepte un traitement par rispéridone, 2 mg/j. Ce traitement diminue progressivement la symptomatologie délirante, mais s'accompagne de plaintes concernant des effets secondaires, dont une galactorrhée unilatérale gauche. Cet effet secondaire était problématique parce que visible, dans un moment où la patiente débutait une activité dans un atelier protégé en ville, qui la mettait en contact prolongé avec d'autres personnes susceptibles de voir l'écoulement mammaire à travers sa chemise. Une baisse de la rispéridone à 1 mg/j a heureusement permis, en quelques semaines, une disparition de la galactorrhée, sans réapparition de la symptomatologie psychotique.

Mireille s'est plainte d'une galactorrhée secondaire au traitement de rispéridone. Cet effet secondaire est bien connu avec la rispéridone, mais n'est peut-être pas très fréquent : Bobes *et al.* rapportent une prévalence de 1,4 % (n = 234), inférieure à celle observée avec l'halopéridol (2,2 %, n = 131) (3). En revanche, Fortier *et al.* observent une prévalence de 31,3 % (n = 16) chez des patientes traitées par des atypiques. Une implication de la prolactine dans l'apparition de cette galactorrhée paraît probable, bien qu'elle ne soit pas directement liée à la sévérité de l'hyperprolactinémie (9). Nous n'avons malheureusement pas dosé la prolactine chez cette patiente. La galactorrhée est un symptôme relativement fréquent en médecine générale. Il peut être d'origine physiologique, induit par des médicaments ou idiopathique. Environ 20 % des patientes avec une galactorrhée souffrent d'un adénome hypophysaire, et dans certains cas il peut être indiqué d'exclure cette affection par des examens radiologiques appropriés. Dans ce cas, une baisse de la dose de la rispéridone à 1 mg/j a permis la disparition de ce symptôme, et exclut par conséquent une origine tumorale. Le vécu subjectif d'une galactorrhée a été décrit comme étant hautement individuel. Outre le fait que c'est un symptôme potentiellement visible par autrui et pouvant donc générer une gêne sociale, il peut être associé à la crainte d'une grossesse ou d'une pathologie tumorale (6).

Aménorrhée et rispéridone

Les situations d'Ermina et de Denise permettent d'illustrer 2 situations contrastées en termes d'impact subjectif d'effets secondaires sur les *fonctions reproductives*. Pour Ermina, il s'agissait de conséquences intolérables sur son image de femme alors que, pour Denise ces effets indésirables n'ont pas eu de conséquences subjectives néfastes.

Ermina est âgée de 42 ans et vit séparée de son mari depuis un peu plus de 2 ans, après l'avoir accusé d'abus sexuels sur ses filles. Depuis lors, la patiente dit être persuadée qu'un médium turc contrôle son destin et celui de ses enfants en leur jetant des mauvais sorts. Peu avant une hospitalisation en milieu psychiatrique, motivée par un état d'agitation, la patiente s'était mutilée un sein pour « en extraire du venin injecté par le médium ». Un diagnostic de schizophrénie paranoïde a été retenu. La symptomatologie psychotique floride a rapidement répondu à un traitement de rispéridone à 3 mg/j, mais la patiente développa progressivement une aménorrhée. Fortement angoissée par cette aménorrhée, elle la vit comme une ménopause avant l'âge, et comme une atteinte à son intégrité. Un dosage de prolactine a été effectué avec une valeur à 145 ng/ml. Après une baisse de la rispéridone à 2 mg/j, la prolactine s'est abaissée à 120 ng/ml, sans amélioration de l'aménorrhée. Peu après, nous passons à un traitement d'olanzapine, 10 mg/j, ce qui a permis en un peu plus d'un mois la reprise des menstruations.

Denise, âgée de 44 ans, est connue pour une schizophrénie paranoïde. Des problèmes de compliance médicamenteuse ont justifié l'introduction d'un dépôt de rispéridone de 37,5 mg toutes les 2 semaines. Après un mois, la patiente se plaint d'une aménorrhée, d'une tension mammaire et d'une bouffissure du visage. Un dosage de la prolactine donne une valeur de 38 ng/ml. Après une baisse du dépôt à 25 mg/2 semaines, la prolactinémie s'élève un mois plus tard à 106 ng/ml. Cette baisse de la dose du dépôt a permis la disparition de certains effets indésirables. En revanche, l'aménorrhée persiste mais ne gêne pas la patiente, voire au contraire la « débarrasse d'un problème ». Pour l'instant, la patiente est toujours sous cette médication dépôt.

Les cas d'Ermina et de Denise décrivent l'apparition d'une aménorrhée chez des femmes non ménopausées sous traitement de rispéridone. L'aménorrhée, et plus généralement les troubles menstruels, sont fréquents avec les antipsychotiques élevant la prolactine. Bobes *et al.* rapportent une fréquence d'aménorrhées de 28,2 % sous rispéridone (n = 234), prévalence nettement plus éle-

vée que celle observée sous halopéridol (14 %, n = 131), olanzapine (11 %, n = 228, différence statistiquement significative) ou quétiapine (5,6 %, n = 43) (3). Dans les deux cas, la prolactine était nettement élevée, à environ 4 à 6 fois la norme, ce qui correspond aux valeurs rapportées par la littérature. Il est intéressant de constater que la première valeur de Denise (38 ng/ml) était inférieure à la mesure ultérieure (106 ng/ml), alors même que dans l'intervalle la posologie de la rispéridone avait été diminuée. Cela pourrait s'expliquer par l'observation d'une élévation progressive de la prolactine au cours des premiers mois de traitement, ou par des fluctuations physiologiques liées aux variations circadiennes ou aux multiples autres facteurs qui influencent sa sécrétion. Dans les deux cas, nous avons tenté une baisse de la dose de la rispéridone : pour Denise, avec amélioration de certains symptômes mais, comme pour Ermina, sans reprise des menstruations. Subjectivement, le vécu de cet effet secondaire était opposé pour ces 2 patientes : Denise était soulagée de ne plus avoir ses menstruations, alors que, pour Ermina, cette absence était intolérable. Elle la privait d'une caractéristique fondamentale de la féminité et de la jeunesse. Ces différences inter-individuelles dans le vécu subjectif de l'aménorrhée secondaire sont observées par d'autres auteurs (6).

La probable reprise des menstruations doit être discutée avec les patientes : la reprise de fluctuations hormonales les met à risque d'une exacerbation de la symptomatologie psychotique dans la phase prémenstruelle et, d'autre part, les rend à nouveau fertiles. Ce dernier point est important lorsque l'aménorrhée a été de longue durée et a, de ce fait, pu être considérée par la patiente comme le signe d'une ménopause précoce.

CONCLUSION

L'antagonisme dopaminergique et l'élévation de la prolactine sérique sont des facteurs importants dans l'induction de dysfonctions sexuelles, mais également de troubles menstruels et de galactorrhée. Toutefois, la sédation, et des mécanismes noradrénergiques, cholinergiques et sérotoninergiques pourraient également contribuer à l'induction de troubles sexuels. Les études comparatives sont rares, mais les antipsychotiques élevant la prolactine pourraient induire plus d'effets secondaires sexuels que ceux qui préservent la prolactine.

L'élévation de la prolactine par certains antipsychotiques pose un double problème : à court terme, les dysfonctions sexuelles et/ou de la fonction reproductive sont mal tolérées par les patients, diminuent leur qualité de vie et contribuent à l'importante non-compliance observée dans la schizophrénie. À long terme, et particulièrement chez les femmes, les conséquences sur la santé des perturbations hormonales liées à l'élévation de la prolactine secondaire à un traitement antipsychotique sont encore mal connues mais potentiellement sévères (34).

Face à des dysfonctions sexuelles et/ou de la fonction reproductive induites par un neuroleptique, il faut d'abord exclure une hyperprolactinémie (probable avec des antipsychotiques élevant la prolactine et/ou face à une aménorrhée). Il est important de tenir compte du fait qu'il y a de grandes différences inter-individuelles dans la susceptibilité des organes à une élévation de la prolactine et dans l'évolution au cours du temps de ces effets secondaires. En cas d'hyperprolactinémie sans effets secondaires associés, la majorité des auteurs recommande de ne rien faire. Si des effets secondaires sont présents, une baisse de la dose de l'antipsychotique ou le passage à l'une ou l'autre des substances épargnant la prolactine (clozapine, olanzapine, quétiapine et aripiprazole) est recommandé. Dans certains cas, l'adjonction d'un agoniste dopaminergique tel que la bromocriptine peut être une alternative. Toutefois, beaucoup de psychiatres sont réticents à utiliser ces substances de peur d'exacerber la symptomatologie psychotique. Un traitement substitutif œstrogénique a été proposé pour prévenir les conséquences à long terme de l'hypogonadisme secondaire (6).

La prévalence des dysfonctions sexuelles, et dans une moindre mesure de la fonction reproductive, induites par des antipsychotiques atypiques est importante. Il est souhaitable que les cliniciens soient plus attentifs à ces troubles, car ils sont subjectivement mal vécus par les patients, sont associés à une mauvaise satisfaction du traitement et peuvent par conséquent résulter en une non-compliance médicamenteuse. Cela implique pour le clinicien de discuter ouvertement avec le patient de sa sexualité et du potentiel impact négatif de son traitement sur celle-ci. L'identification et la reconnaissance de ces problèmes permettra de chercher ensemble la manière adéquate de les gérer. Les quelques cas cliniques décrits dans cette présentation suggèrent qu'il est souvent possible de trouver une solution, à condition de tenir compte des préférences et de l'impact subjectif des troubles pour la personne.

Il manque actuellement de données sur ce sujet. La recherche devrait entre autres tenter de mieux préciser : a) les profils d'effets secondaires sexuels et de la fonction reproductive associés aux différents antipsychotiques atypiques, b) les facteurs de risque individuels pour le développement d'une hyperprolactinémie, c) les conséquences à long terme de cette dernière et d) les facteurs permettant d'identifier les sujets qui y sont particulièrement vulnérables.

Les traitements antipsychotiques sont souvent nécessaires sur une très longue période. Une meilleure (re)connaissance de leurs effets secondaires, en particulier sur les fonctions sexuelle et reproductive, permet d'en limiter les conséquences négatives potentielles à long terme et d'améliorer l'acceptation des traitements par les personnes souffrant de psychose.

Références

1. AIZENBERG D, ZEMISHLANY Z, DORFMAN-ETROG P *et al.* Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1995 ; 56 (4) : 137-41.

2. AIZENBERG D, MODAI I, LANDA A *et al.* Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics *versus* clozapine. J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (7) : 541-4.
3. BOBES J, GARC AP, 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 (2) : 125-47.
4. COMPTON M. Risperidone-induced ejaculatory disturbances. Psychiatr Serv 2002 ; 53 : 347.
5. COMPTON MT, MILLER AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications : a review. J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (5) : 362-6.
6. DICKSON RA, SEEMAN MV, CORENBLUM B. Hormonal side effects in women : typical *versus* atypical antipsychotic treatment. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 (Suppl 3) : 10-5.
7. FAKHOURY WK, WRIGHT D, WALLACE M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. Int Clin Psychopharmacol 2001 ; 16 (3) : 153-62.
8. FLEISCHHACKER WW, MEISE U, GUNTHER V *et al.* Compliance with antipsychotic drug treatment : influence of side effects. Acta Psychiatr Scand 1994 ; 382 : 11-5.
9. 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 (3) : 559-72.
10. FROHLICH PF, MESTON CM. Evidence that serotonin affects female sexual functioning *via* peripheral mechanisms. Physiol Behav 2000 ; 71 (3-4) : 383-93.
11. HALBREICH U, KINON B, GILMORE J *et al.* Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia : mechanisms and related adverse effects. Psychoneuroendocrinology 2003 ; 28 : 53-67.
12. HOLTMANN M, GERSTNER S, SCHMIDT MH. Risperidone-associated ejaculatory and urinary dysfunction in male adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003 ; 13 (1) : 107-9.
13. HUMMER M, KEMMLER G, KURZ M *et al.* Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. Am J Psychiatry 1999 ; 158 : 360-9.
14. HUNTER RH, JOY CB, KENNEDY E *et al.* Risperidone *versus* typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (2).
15. KANEDA Y. Effects of risperidone on gonadal axis hormones in schizophrenia. Ann Pharmacother 2001 ; 35 (12) : 1523-7.
16. KANEDA Y. Risperidone-induced ejaculatory dysfunction : a case report. Eur Psychiatry 2001 ; 16 : 134-5.
17. KINON BJ, GILMORE JA, LIU H *et al.* Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology 2003 ; 28 (Suppl 2) : 55-68.
18. KNEGTERING H, van DER MOOLEN AE, CASTELEIN S *et al.* What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning ? Psychoneuroendocrinology 2003 ; 28 (Suppl 2) : 109-23.
19. KOTIN J, WILBERT DE, VERBURG D *et al.* Thioridazine and sexual dysfunction. Am J Psychiatry 1976 ; 133 (1) : 82-5.
20. MACDONALD S, HALLIDAY J, MAC ET *et al.* Nithsdale Schizophrenia Surveys 24 : sexual dysfunction. Case-control study. Br J Psychiatry 2003 ; 182 : 50-6.
21. MAGUIRE G A. Prolactin elevation with antipsychotic medications : mechanisms of action and clinical consequences. J Clin Psychiatry 2002 ; 63 (Suppl 4) : 56-62.
22. MULLEN B, BRAR JS, VAGNUCCI AH *et al.* Frequency of sexual dysfunctions in patients with schizophrenia on haloperidol, clozapine or risperidone. Schizophr Res 2001 ; 48 (1) : 155-8.
23. PERKINS DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002 ; 63 (12) : 1121-8.
24. RAJA M. Risperidone-induced absence of ejaculation. Int Clin Psychopharmacol 1999 ; 14 (5) : 317-9.
25. RAO ML, GROSS G, STREBEL B *et al.* Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. Biol Psychiatry 1994 ; 35 (3) : 151-63.
26. ROSENBERG KP, BLEIBERG KL, KOSCIS J *et al.* A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications : impact on compliance. J Sex Marit Ther 2003 ; 29 (4) : 289-96.
27. SCHLOSSER R, GRUNDER G, ANGHELESCU I *et al.* Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. Neuropsychobiology 2002 ; 46 (1) : 33-40.
28. SHILOH R, WEIZMAN A, WEIZER N *et al.* Risperidone-induced retrograde ejaculation. Am J Psychiatry 2001 ; 158 (4) : 650.
29. SMITH S, WHEELER MJ, MURRAY R *et al.* The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. J Clin Psychopharmacol 2002 ; 22 (2) : 109-14.
30. SMITH S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women : implications for clinical practice. J Clin Psychopharmacol 2003 ; 23 (Suppl 1) : S27-32.
31. SMITH SM, O'KEANE V, MURRAY R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. Br J Psychiatry 2002 ; 181 : 49-55.
32. STORCH DD. Risperidone-induced retrograde ejaculation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 ; 41 (4) : 365-6.
33. WALLACE M. Real progress – the patient's perspective. Int Clin Psychopharmacol 2001 ; 16 (Suppl 1) : S21-4.
34. WIECK A, HADDAD PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women : pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. Br J Psychiatry 2003 ; 182 : 199-204.
35. WIRSHING D, PIERRE J, MARDER S *et al.* Sexual side effects of novel antipsychotic medications. Schizophr Res 2002 ; 56 : 25-30.