

# Dysfonction érectile d'origine médicamenteuse : effet indésirable sous-estimé en pharmacovigilance

Haleh BAGHERI, Julie BIGA, Jean Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, UA 3696, CHU, Faculté de Médecine, Toulouse

## RESUME

Certains médicaments peuvent engendrer des dysfonctions érectiles (priapisme ou impuissance) s'expliquant par leur propriétés pharmacologiques (effet de type attendu). Cependant, pour certains les effets indésirables s'observent uniquement après leur commercialisation avec une fréquence rare (effet de type inattendu). La pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie permettent de collecter des données sur l'utilisation réelle du médicament à l'échelle populationnelle. L'identification des effets indésirables rares en phase IV permet une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.

Nous avons interrogé la banque nationale de pharmacovigilance sur une période de 5 ans (2000-2004) afin de recenser les notifications spontanées sur les dysfonctions érectiles d'origine médicamenteuse. Nous avons identifié 39 cas de priapisme dont 25 cas (62,5%) classés comme grave (entraînant une hospitalisation) et 214 cas d'impuissance associés ou non à des troubles d'éjaculation. Parmi les médicaments déterminant un priapisme, on retrouve essentiellement les anticoagulants (12 cas), les psychotropes (8 cas), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (8 cas) et les  $\alpha$  bloquants (2 cas). Dans 5 cas, on retrouve des médicaments pour lesquels le priapisme est un effet de type inattendu. Parmi les médicaments engendrant une impuissance, on peut citer essentiellement les antirétroviraux, les hypolipémiants y compris les fibrates et les statines, les psychotropes et les  $\alpha$  bloquants. L'effet indésirable est de type attendu pour la majorité des médicaments.

Nos résultats montrent la sous-notification importante de certains types d'effets indésirables comme la dysfonction érectile liée aussi à sa difficulté du diagnostic puisque de multiples facteurs régulent la fonction érectile. Tout ceci montre l'importance de la notification spontanée des professionnels de santé en phase IV et de la pharmacoépidémiologie, qui contribuent ensemble à une meilleure connaissance du médicament à l'échelle populationnelle.

**Mots clés :** pharmacovigilance, impuissance, trouble d'érection, priapisme, effet indésirable

## I. INTRODUCTION

Après un rappel physiologique et pharmacologique de l'érection, nous définissons la pharmacovigilance et présentons les données de la banque nationale de pharmacovigilance sur les dysfonctions érectiles d'origine médicamenteuse. Il s'agit d'un effet indésirable dont le diagnostic s'avère complexe puisque nombreux facteurs physiques ou psychiques interviennent dans la fonction érectile. Cette difficulté expliquerait entre autre, l'insuffisance de notification de dysfonction érectile suspectée au médicament par les professionnels de santé

## II. PHARMACOLOGIE INTRA-CAVERNEUSE

### 1. Erection

L'érection est un mécanisme vasculo-tissulaire mettant en jeu le relâchement des fibres musculaires lisses de la paroi des artères irriguant le pénis et celui des fibres musculaires lisses présentes dans les corps caverneux et spongieux. La relaxation vasculaire s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin artériel vers le pénis. La relaxation tissulaire permet au pénis de se remplir de sang. L'érection peut être provoquée par le cerveau (érection psychogène) ou par les centres médullaires (érection réflexe). Le pénis reçoit une innervation motrice autonome sympathique et parasympathique libérant des neuromédiateurs qui avec les messagers chimiques libérés par les cellules endothéliales modifient le tonus des fibres musculaires lisses du pénis et des artères qui l'irriguent [10] :

Correspondance :

Dr Haleh BAGHERI - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex, France - Tel (33)5 61 14 59 02 - Fax (33)5 61 25 51 16 - Email bagheri@cict.fr

**a, Le système orthosympathique** avec la noradrénaline (NA) et le neuropeptide Y (NPY) : la NA (par l'intermédiaire des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ ) reste l'agent principal de la contraction des fibres musculaires lisses péniennes et artérielles dont les effets sont potentialisés par la NPY. La NA joue un rôle dans la flaccidité (état durant lequel les fibres musculaires lisses du pénis sont contractées) et dans la détumescence : l'adjonction du propranolol ( $\beta$  bloquant) ne modifie pas cette contraction et témoigne donc d'une prédominance des récepteurs  $\alpha$  ( $\alpha_1$ ). Il existe au niveau du tissu caverneux un tonus  $\alpha_1$  adrénergique permanent responsable de l'état de flaccidité. La levée de ce tonus inhibiteur est responsable du début de l'érection.

**b) Le système cholinergique** libérant l'acétylcholine (ACh), le Peptide Vasoactif Intestinal (VIP) et le monoxyde d'azote (NO) [14] : l'injection intra-artérielle ou intra-caverneuse d'ACh ne modifie pas l'érection mais relâche les fibres caverneuses lisses contractées par la noradrénaline. L'ACh joue donc un rôle dans le début de l'érection en inhibant la contraction adrénergique des fibres lisses du corps caverneux et des artères et en permettant la rigidité de l'érection par la contraction des muscles ischio et bulbo-caverneux. On lui reconnaît aujourd'hui un rôle dans la libération de NO par les cellules endothéliales. Le NO, désormais reconnu comme l'agent principal de l'érection, augmente la production de cGMP dans les fibres musculaires.

**c) L'éponge caverneuse et la relaxation de sa fibre lisse** restent la clé de l'érection reflétant l'augmentation de la production intracellulaire de deux seconds messagers intracellulaires, les nucléotides cycliques guanosine monophosphate (cGMP) et adénosine monophosphate (cAMP). Ces deux nucléotides permettent à la fibre musculaire lisse de se relâcher soit en appauvrissant le milieu intracellulaire en  $Ca^{2+}$ , soit en favorisant l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique. cGMP et cAMP sont dégradés par les phosphodiesterases. Les agents proérectiles libérées par les fibres nerveuses et les cellules endothéliales facilitent la synthèse et l'accumulation de l'un, de l'autre ou des deux nucléotides. Tout agent pouvant augmenter le taux d'AMP cyclique ou de GMP cyclique est susceptible de faciliter l'érection.

**d) Les centres nerveux supérieurs** (essentiellement limbiques) participent à la physiologie du comportement sexuel et exercent un contrôle sur les mécanismes médullaires de l'érection ; la facilitation des systèmes dopaminergiques ou l'inhibition des voies sérotoninergiques au niveau central peut provoquer une stimulation sexuelle.

## 2. Troubles de l'érection

Les troubles érectiles peuvent se distinguer en 2 catégories :

**a) Le priapisme** défini comme une érection prolongée (plusieurs heures) survenant en l'absence de désir sexuel. Cette érection inappropriée devient rapidement douloureuse. Il peut être grave car peut entraîner une lésion définitive du corps caverneux et donc une impuissance. Parmi les causes médicamenteuses, on retient essentiellement les

inhibiteurs de la phosphodiesterase administrés en intracaverneuse favorisant l'érection (de manière exagérée), les psychotropes (en particulier phénothiazines et trazodone), les  $\alpha$  bloquants (prazosin) et les anticoagulants : le mécanisme étant principalement une hyperviscosité ou hypercoagulabilité et l'effet  $\alpha$  bloquant.

**b) La dysfonction érectile** définie comme l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante. Cette expression remplace le terme d'impuissance. Elle entre dans le cadre des dysfonctions sexuelles (troubles du désir, du plaisir, de l'orgasme ou de l'éjaculation). Sa prévalence augmente avec l'âge. Différentes pathologies sont fréquemment associées à l'impuissance (diabète, hypertension artérielle, maladie coronarienne, éthylisme, obésité et tabagisme) sans oublier les composantes psychogènes. Cette diversité de facteurs contribuant à la survenue de dysfonction érectile rend difficile le diagnostic d'impuissance d'origine médicamenteuse restant un diagnostic d'élimination.

Pour certaines classes médicamenteuses connues pour engendrer une impuissance comme les antihypertenseurs (diurétiques,  $\beta$  bloquants,...), les antirétroviraux ou les antidépresseurs, il s'avère difficile de faire la part entre la pathologie cardiaque, immunodépressive ou dépressive et l'imputabilité du médicament suspect. Néanmoins, après les explorations appropriées, l'origine médicamenteuse doit être évoquée devant toute dysfonction érectile inexplicée. Silvestri et al. [18] ont étudié récemment la relation entre la survenue d'impuissance sous  $\beta$  bloquants et l'information du patient sur cet effet indésirable : après 3 mois de traitement, le groupe ayant eu connaissance de cet effet indésirable a présenté une fréquence significativement plus élevée d'impuissance par rapport au groupe ignorant cet effet (31,2% versus 15,6% ;  $p < 0,01$ ).

## III. MATÉRIEL ET MÉTHODES

La pharmacovigilance (du grec *Pharmakos* = remède et *Vigilancia* = surveillance) a pour but l'identification, l'évaluation et la prévention du risque médicamenteux. Il s'agit d'une composante essentielle de la vie du médicament puisqu'elle contribue à l'évaluation du rapport bénéfice/risque garant du bon usage du médicament [21]. Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose essentiellement sur la notification spontanée, méthode la plus employée. Par ailleurs, on peut utiliser aussi des études pharmacoépidémiologiques (cohorte ou cas-témoin) plus complexes et coûteuses, mises en œuvre pour répondre à des questions précises. En France, une loi [6] précise les obligations par rapport à la déclaration : tout prescripteur de médicament (médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme), qu'il ait ou non prescrit le médicament, ou tout pharmacien ayant constaté un effet indésirable (EI) *grave* ou *inattendu* doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Un EI *grave* est un effet pouvant entraîner le décès, l'hospitalisation ou le prolongement d'hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, une séquelle ou invalidité ou des malformations congénitales. Un EI *inattendu* (B ou bizarre) est un EI dont la nature, la

fréquence ou la gravité n'est pas décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [4, 6]. En France, il existe 31 CRPV qui recueillent, valident, analysent les notifications spontanées en établissant un degré de causalité (imputabilité) entre la prise médicamenteuse et la survenue d'EI [3]. Puis, on enregistre les notifications dans une base de données nationale de pharmacovigilance dont l'interrogation permet de connaître le nombre de notifications sur un médicament à l'échelle nationale. Malgré ses avantages (surveillance de tout médicament sur une durée illimitée), il faut rappeler deux limites de cette méthode : la sous-notification puisque la déclaration est basée sur le volontariat des professionnels de santé et l'absence de données sur le dénominateur (nombre de patients exposés au médicament) et donc la difficulté de quantifier l'EI. Il s'agit donc d'une méthode qualitative, peu coûteuse jouant le rôle d'alerte.

Pour répondre à toute question concernant le médicament, plusieurs sources sont disponibles : les données pré-cliniques renseignant sur les propriétés pharmacologiques du médicament puis les données des essais cliniques renseignant sur les effets observés chez l'homme. Cependant, compte tenu du nombre limité de patients inclus dans les essais cliniques, seul les EI fréquents (type *Attendu* ou A) peuvent être observés. Enfin, les données de phase IV ou pharmacovigilance précisent essentiellement les effets rares (type *inattendu* ou B) et/ou graves non identifiés auparavant et représentent une source indispensable à l'évaluation du médicament (Figure 1).

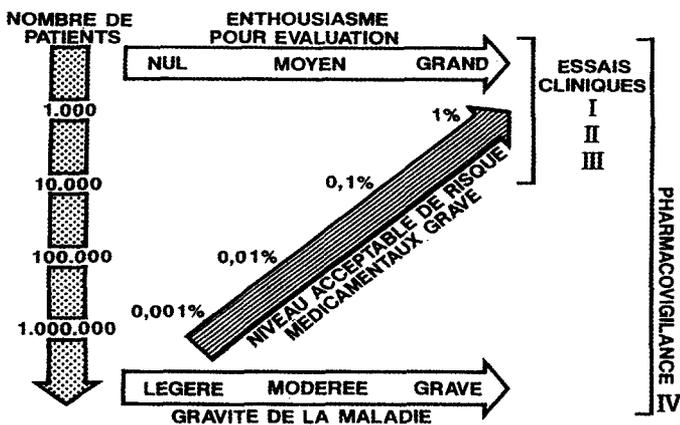


Figure 1 : Notification des effets indésirables type attendu (A) ou inattendu (B) avant et après la commercialisation d'un médicament.

Concernant les dysfonctions érectiles d'origine médicamenteuse, nous avons interrogé la base nationale de pharmacovigilance sur une période de 5 ans du 1 janvier 2000 au 30 octobre 2004 en sélectionnant des mots-clés selon la classification internationale des maladies (ICD-version 9) : d'une part le priapisme et d'autre part le trouble érectile (y

compris impuissance, dysfonction érectile, trouble d'éjaculation). Ensuite, nous avons analysé les informations de chaque notification : âge, médicament(s) imputé(s) et gravité de l'EI. Pour chaque classe médicamenteuse, nous avons distingué les EI type A et B.

## IV. RÉSULTATS

### 1. Priapisme suspecté d'origine médicamenteuse

Sur la période de 5 ans, nous avons recensé 39 notifications de priapisme dont 62,5% graves (25 cas) puisqu'ils ont nécessité une hospitalisation avec interventions chirurgicales.

Dans 36 cas, il s'agit d'adulte d'âge moyen de  $43,1 \pm 17,9$  (extrêmes : 23-74). L'évolution s'avère favorable dans 22 cas. Néanmoins, on note 10 cas avec séquelles du fait des lésions irréversibles ou nécessitant une prothèse pénienne (évolution inconnue dans les autres cas).

Les notifications pédiatriques concernent 3 enfants présentant un priapisme avec évolution favorable dans tous les cas :

- enfant de 13 mois présentant un priapisme 10 jours après injection intra-musculaire de testostérone (pour micro-pénis) ;
- enfant de 11 ans avec priapisme à la fin de chaque cure de méthotrexate (7 cures) intra-veineuse (pour ostéosarcome) ;
- enfant de 13 ans présentant un priapisme 22 heures après prise de corticoïdes par voie orale (pour rhinopharyngite).

L'EI est de type *inattendu* pour les corticoïdes et le méthotrexate. Le mécanisme s'avère inconnu.

Chez l'adulte, l'EI est classé comme *Attendu* dans 30 cas avec les classes médicamenteuses suivantes dans l'ordre décroissant : anticoagulants (12 cas dont 11 fois avec les héparines), les psychotropes (8 cas), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (8 cas) et les  $\alpha$  bloquants (2 cas). Le mécanisme du priapisme héparino-induite (Héparine Non Fractionnée ou Bas Poids Moléculaire), décrit avec une fréquence rare, reste encore mal élucidé. On suggère l'effet proagrégant plaquettaire de l'héparine au niveau du corps caverneux entraînant une hyperviscosité et diminution de la perfusion sanguine intra-caverneuse [5, 11]. Pour les  $\alpha$  bloquants et les psychotropes (neuroleptiques ou imipraminiques doués de propriété  $\alpha$  bloquants), l'effet peut s'expliquer par la levée du tonus inhibiteur médié par les récepteurs  $\alpha$  au niveau du tissu caverneux. Le priapisme avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase est une réponse exagérée de l'effet pharmacologiquement recherché c'est-à-dire une vasodilatation intra-caverneuse survenant soit par mésusage (dose inadaptée) ou sur un terrain sensible. Le Tableau 1 résume les caractéristiques de chaque notification.

Dans 5 cas, on retrouve des médicaments suspects pour lesquels l'EI est de type *inattendu*: érythropoétine (surve-

**Tableau 1 : Récapitulatif des cas de priapisme d'origine médicamenteuse chez l'adulte notifiés à la pharmacovigilance française sur une période de 5 ans (2000 – 2004).**

Médicament-voie	Age	Délai de survenue	Intervention chirurgicale	Evolution
Calciparine-SC	43	3 jours	oui	Favorable
Tinzaparine- SC	40	Quelques heures	oui	Non rétabli
Calciparine-IV	40	6 jours après arrêt héparine	oui	Non rétabli
Calciparine-SC	65	8 jours	oui	Favorable
Fluindione-po +Tinzaparine-SC	33	4 jours 10 jours	oui	Non rétabli- Impuissance (fibrose caverneuse) Rechute sous danaparoïde
Calciparine-SC	41	12 heures	oui	Non rétabli
Fraxiparine-SC	59	4 jours après arrêt Fraxiparine	oui	Favorable Rechute sous Héparine
Héparine sodique-IV	43	Quelques heures	oui	Favorable
Fluindione-po	47	5 jours	oui	Favorable
Tinzaparine-SC	37	1 jour	oui	Non rétabli
Tinzaparine-SC	45	8 jours	oui	Non rétabli
Erythropoetine-IV + warfarine-po	54	2 jours 3 jours	oui	Favorable
Tamsulosine-po HBPM-SC	53	6 heures 12 heures	oui	Non rétabli (durée 30 heures)
Tamsulosine-po	55	1 jour	oui	Non rétabli
Halopéridol-po +Lévomépromazine-po	46	2 jours	oui	Non rétabli
Lévomépromazine-po + Loxapine-IM + Risperidone-po	23	Quelques heures Quelques heures 13 jours	oui	Non rétabli
Paroxétine-po	40	1 jour	non	Favorable
Miansérine-po	74	Réintroduction +	non	Favorable
Sertraline-po	32	5 semaines	non	favorable
Chlorpromazine-po	50	12 heures	non	favorable
Tiapride-po	44	Quelques heures après chaque prise et dure 8 heures	non	Favorable Réintroduction +
Olanzapine-po	23	1 jour- Réintroduction + (depuis 3 mois)	non	Régression spontanée en quelques heures
Papaverine*	45	Quelques heures	oui	Favorable
Papaverine*	45	1 jour avec Réintroduction +	inconnu	Inconnu
Papaverine*	50	1 jour	non	Favorable -régression spontanée en 7 heures
Papaverine*	70	1 jour	Non	Favorable – Régression en 5 heures
Alprostadil*	70	18 heures	inconnu	Inconnu
Alprostadil*	71	Quelques heures	oui	Non rétabli
Siildenafil-po	50	36 heures	oui	Non rétabli
Tadalafil-po +Alfuzosine-po	60	8 jours après 1 prise ancien	oui	Favorable
Urapidil	46	9 jours	oui	Non rétabli
Vinblastine-IV	38	Après chaque cure	non	Favorable Régression spontanée
Naltrexone-po	26	1 jour durant 1 heure	non	Favorable
Guanfacine	30	12 jours	oui	Favorable

\* Intra-caverneuse ; SC = sous-cutanée ; IV = intraveineuse ; IM = intramusculaire ; po = per os.

nue de priapisme après augmentation de posologie de ce dernier et association avec warfarine), vinblastine (antimitotique inhibiteur du fuseau) avec réintroduction positive, urapidil (inhibiteur calcique), naltrexone (antagoniste opiacé) utilisé dans le sevrage alcoolique et guanfacine (antihypertenseur central) utilisé dans le sevrage à l'héroïne. En dehors de l'effet vasodilatateur de l'inhibiteur calcique (urapidil), nous n'avons pas trouvé de mécanisme expliquant cet effet pour les autres médicaments.

L'interrogation de la base sur une durée plus longue (10 ans) recense 92 cas de priapisme avec une répartition des classes médicamenteuses suspectes similaire.

## 2. Dysfonction érectile suspectée d'origine médicamenteuse

Durant cette période, nous avons identifié 214 cas de dysfonction érectile associée ou non à des troubles d'éjaculation d'origine médicamenteuse. Nous retrouvons dans l'ordre décroissant (pour un nombre de déclarations supérieur à 10), les antirétroviraux (toute classe confondue compte tenu de la multithérapie), les hypolipémiants y compris les fibrates et les statines, les psychotropes avec les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS), les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRNS), et les neuroleptiques, et les  $\beta$  bloquants (Figure 2). À part les statines, l'effet indésirable est de type attendu pour ces médicaments. Pour les médicaments dont le nombre de notification reste inférieur à 10, on retrouve les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans, les inhibiteurs de pompe à protons (IPP), l'interféron, les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase (finasteride) pour lesquels l'impuissance est décrite comme fréquente ou rare (IEC, IPP). Les neuroleptiques cachés utilisés pour nausée et vomissement (dompéridone, métoclopramide) pourraient déterminer une dysfonction érectile par l'effet anti-dopaminergique comme les autres psychotropes.

Enfin, nous retrouvons des cas isolés de médicaments non connus pour déterminer une impuissance comme le tramadol (antalgique opioïde), le thalidomide ou la salazopyrine (immunosuppresseur), l'indoramine (Vidora<sup>R</sup>, utilisé dans le traitement de fond de la migraine). Bien que non décrit dans le RCP de l'indoramine, les propriétés sympatholytiques de ce dernier peuvent expliquer l'effet sur la fonction érectile.

Parmi les médicaments engendrant des troubles d'éjaculation (57 cas), on recense essentiellement les psychotropes (antidépresseurs type IRSS ou IRSN, neuroleptiques), les antirétroviraux et les  $\alpha$  bloquants pour lesquels l'effet reste décrit.

### a) Statines et impuissance

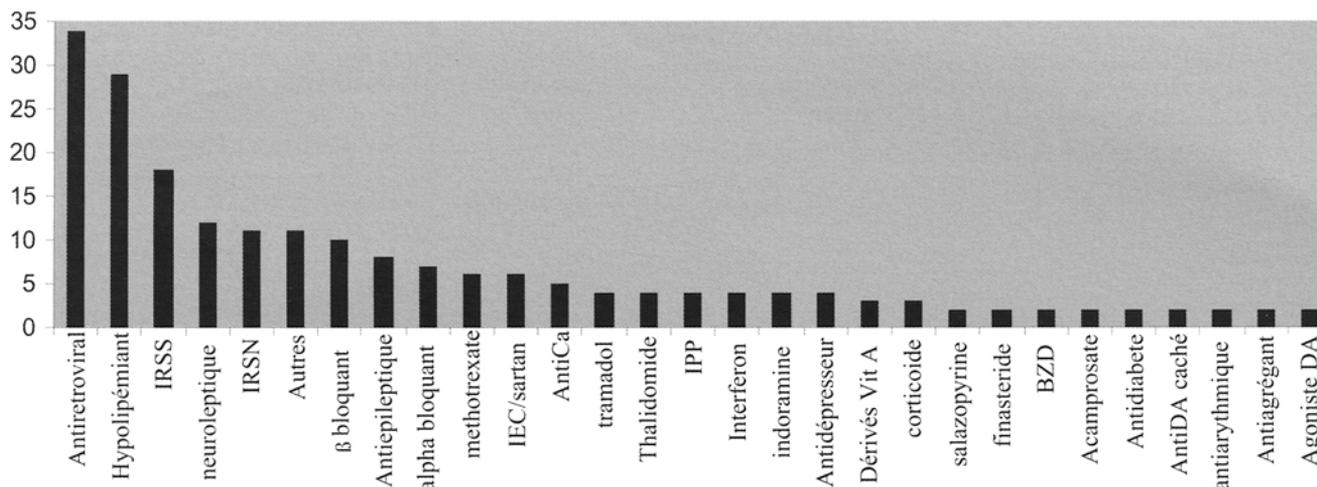
Nous avons identifié 36 cas de dysfonctions érectiles avec les différentes statines : simvastatine (14 cas), atorvastatine (12 cas), pravastatine (5 cas), cérivastatine (retiré du marché en 2001, 3 cas) et fluvastatine (2 cas). L'évolution est favorable dans 89% des cas à l'arrêt du médicament. Il existe une réintroduction positive dans 6 cas avec le même médicament ou une autre statine. Dans 1/3 des cas, il exis-

te une association avec les médicaments pouvant entraîner potentiellement une impuissance. Un travail similaire sur la base de données de pharmacovigilance espagnole [12] recense 34 cas avec évolution favorable dans 84% des cas à l'arrêt. Par ailleurs, l'estimation du «taux de notification» par rapport au nombre de patients exposés aux différentes statines (Dose quotidienne Recommandée) montre une incidence plus importante pour l'atorvastatine et plus faible pour la pravastatine avec une corrélation significativement positive selon la lipophilie du médicament (Tableau 2).

Les données de la littérature concernant les «statines et impuissance» consistent essentiellement en des rapports de cas : Jackson [9] rapporte 5 cas d'impuissance une semaine après l'instauration de la simvastatine ou lors de l'augmentation de posologie (10 à 20 mg). Le tableau régresse environ une semaine après arrêt. Deux cas s'accompagnent de réintroduction positive. Pedersen et al. [13] discutent cette publication en évoquant les biais possible pour l'évaluation de ce type d'effet indésirable au cours d'une étude en ouvert (contexte, pathologies associées, âge). Halkin et al. [8] rapportent un cas d'impuissance chez un patient traité par 2 statines successivement : lovastatine puis par pravastatine. En 2002, Rizvi et al. [15] réalisent une recherche bibliographique sur l'impuissance et les hypocholestérolémiants, et rapportent les notifications spontanées en Angleterre recensant 89 notifications avec les statines et 80 avec les fibrates. En 1995, la pharmacovigilance australienne notifie 42 cas de dysfonction érectile avec la simvastatine [1].

Dans l'étude 4S [19], on note 37 cas d'impuissance sur 1814 patients traités par la simvastatine (2%) et 28 sur 1803 patients sous placebo (1,5%) (NS). Récemment, la Pharmacovigilance hollandaise [7] rapporte 8 cas de trouble de la libido avec les statines avec baisse de la testostérone dans 2 cas. Le mécanisme évoqué serait au niveau de la synthèse de la testostérone soit par inhibition de la synthèse *de novo* du cholestérol, soit par inhibition de la synthèse de l'enzyme de conversion du *dehydroepiandrosterone*. Des données *in vitro* [20] montrent qu'une posologie élevée de simvastatine supprime la synthèse de la testostérone en inhibant l'enzyme de conversion de la déhydroépiandrosterone en testostérone. Plusieurs investigations cliniques n'ont pas mis en évidence cet effet chez l'homme. Néanmoins, quelques données montrent une diminution modérée mais significative du taux de testostérone libre chez les patients (n = 8) traités par la simvastatine pour une hypercholestérolémie polygénique (non familiale) [2, 16]. Les auteurs suggèrent un polymorphisme génétique par rapport à la sensibilité de l'enzyme intervenant dans la synthèse de la testostérone à la simvastatine expliquant la rareté de cet effet indésirable.

À l'évidence, il existe des biais d'évaluation de cet effet indésirable compte tenu des caractéristiques de la population exposée aux statines (pathologies cardiaques, diabète,...). On a aussi suggéré l'hypercholestérolémie comme une des étiologies de la dysfonction érectile. Une seule publication [17] (essai en ouvert chez 9 sujets) rapporte l'amélioration de la dysfonction érectile après correction de



**Figure 2 : Répartition des médicaments pouvant engendrer une dysfonction érectile notifiés à la pharmacovigilance française (214 cas) sur une période de 5 ans (2000-2004). Abréviations : IRSS = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine ; IRSN = Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine ; IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AntiCa = Anticalcique ; BZD = Benzodiazépine ; DA = Dopamine.**

**Tableau 2 : Données de la base de pharmacovigilance espagnole pour chaque statine : nombre de cas d'impuissance, estimation du nombre de patients exposés avec la Dose quotidienne recommandée (Defined Daily Dose), incidence de la notification spontanée et le degré de lipophilie.**

Médicament	Nombre cas	Dose Quotidienne Recommandée	Taux de notification pour 1.000.000 Patients-Année (95% CI)	Indice de Lipophilie
Atorvastatine (Tahor°)	12	489082015	8,96 (4,63 to 15,64)	4,1
Simvastatine (Lodales°, Zocor°)	11	488637533	8,21 (4,1 to 14,7)	4,7
Lovastatine	7	228064124	11,2 (4,5 to 23,08)	4,3
Fluvastatine (Lescol°, Fractal°)	1	58646859	6,22 (0,16 to 34,68)	3,2
Cérvastatine (Staltor°, Cholstat°)	1	61778233	5,91 (0,15 to 32,92)	1,5
Pravastatine (Elisor°, Vasten°)	2	270912190	2,69 (0,33 to 9,73)	-0,2

**Dose Quotidienne recommandée (Defined Daily Dose) :** Dose de médicament nécessaire pour une journée de traitement dans les conditions standardisées. Il s'agit d'une posologie-étalon recommandée dans la littérature scientifique ou par un groupe d'experts, pour un médicament, utilisée dans une indication donnée de manière à obtenir l'effet thérapeutique chez un sujet standard.

**Taux de notification :** quantification de la fréquence de notification de l'effet indésirable pour la population exposée à chaque médicament pour un an.

Pour 1000 000 d'hommes traités durant 1 an, ce taux se calcule comme suivant : (Nombre de cas/Dose Quotidienne Recommandée) x 2 x 1000 000 x 365, en estimant que la moitié de la population exposée au médicament est de sexe masculin.

**Indice de lipophilie :** logarithme du coefficient de partage n-octanol-eau d'un composé organique. Cet indice détermine le degré de lipophilie (hydrophobie) ou hydrophilie (lipophilie) d'une molécule.

l'hypercholestérolémie par l'atorvastatine. Par ailleurs, ces patients sont souvent exposés à d'autres médicaments pour lesquels l'impuissance est décrite ( $\beta$  bloquants,...). Le contexte pathologique du patient et les médicaments associés rendent difficile le diagnostic d'impuissance d'origine médicamenteuse et expliquent probablement la sous notification de ce type d'EI par les professionnels de santé. Dans notre série de cas, il existe néanmoins des cas de réintroduction positive et une chronologie en faveur de l'imputabilité médicamenteuse dans la majorité des notifications. Les observations avec une chronologie plausible méritent donc d'être signalées.

A ce jour, seul l'atorvastatine mentionne cet effet indésirable dans le RCP. Bien que rare, nous pouvons nous interroger sur les autres statines mais des données complémentaires s'avèrent nécessaires pour vérifier l'hypothèse.

## V. CONCLUSION

**Nos résultats montrent la sous-notification importante de certains types d'effets indésirables comme la dysfonction érectile liée aussi à la difficulté du diagnostic différentiel de cette pathologie. L'évaluation moderne du médicament nécessite plusieurs étapes et sources de données. Les informations de la phase IV, de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie s'avèrent aujourd'hui nécessaires et incontournables pour mieux connaître le médicament. En effet, cette phase contribue à l'évaluation du médicament dans le contexte de la vie réelle, à moyen ou long terme, à l'échelle populationnelle et chez des patients avec des facteurs de risque variés. Dans un premier temps, l'analyse des cas notifiés par le médecin permet d'alerter sur le lien éventuel d'un effet indésirable et un médicament (exemple : impuissance et statines). Ces données pourraient être secondairement complétées par d'autres études afin de confirmer ou infirmer ce lien. Tout ceci montre l'importance de la notification spontanée des professionnels de santé en phase IV et de la pharmacoépidémiologie.**

## RÉFÉRENCES

- ADVERSE DRUG REACTIONS ADVISORY COMMITTEE : Simvastatin and endocrine effects in men. Aust. Adverse Drug React. Bull., 1995, 14 : 10.
- AZZARITO C., BOIARDI L., VERGONI W. et al. : Testicular function in hypercholesterolemic male patients during prolonged simvastatin treatment. Horm. Metab. Res., 1996, 28 : 193-198.
- BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G. : Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie, 1985, 40 : 111-118.
- BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE. Agence du Médicament, Saint-Denis, Editions décembre 2004 et Thérapie, 1995, 50 : 547-555.
- BSCHLEIPFER T.H., HAUCK E.W., DIEMER T.H. et al. : Heparin-induced priapism. Int. J. Impot. Res., 2001, 6 : 357-359.
- Décret n°95-278 du 13 Mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel du 14 Mars 1995 : 3935-3938.
- DE GRAAF L., BROUWERS A.H., DIEMONT W.L. : Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors ? Br. J. Clin. Pharmacol., 2004, 58, 3: 326-328.
- HALKIN A., LOSSOS I.S., MEVAORACH D. : HMG Co-A reductase inhibitor-induced impotence (letter). Ann. Pharmacother, 1996, 15 : 175-176.
- JACKSON G. : Simvastatin and impotence. Br. Med. J., 1997, 315 : 31.
- LERICHE A. : Pharmacologie intra-caverneuse. Méd.Hyg., 1988, 46 : 3408-3417.
- LIN P.H., BUSH R.L., LUMSDEN A.B. : Low molecular weight heparin induced priapism. J. Urol., 2004, 1 : 263.
- MACIAS D., CARVAJAL A., SAINZ M. et al. : Impotencia producida por estatinas. Una serie de casos de los sistemas de farmacovigilancia Espanol y frances. 5èmes Journées de Pharmacovigilance Espagnoles -Barcelone- 12-13 Novembre 2004.
- PEDERSEN T.R., FAERGEMAN O. : Simvastatin seems unlikely to cause impotence. Br. Med. J., 1999, 318 : 192.
- RAMPIN O. : Contrôle nerveux de l'érection. Journal de la société de Biologie, 2004, 3 : 217-230.
- RIZVI K., HAMPSON J.P., HARVEY J.N. : Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction ? A systematic review. Fam. Pract., 2002, 19 : 95-98.
- ROSSATO M., GUARNERI G., LAVAGNINI T. et al. : Simvastatin influences testicular steroidogenesis in human. Horm. Metab. Res., 1993, 25 : 503-505.
- SALTZMAN E.A., GUAY A.T., JACOBSON J. : Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels : a clinical observation. J. Urol., 2004, 172 : 255-258.
- SILVESTRI A., GALETTA P., CERQUETANI E. et al. : Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur. Heart. J., 2003, 24 : 1928-1932.
- SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Lancet, 1994, 344 : 1383-1389.
- SMALS A.G., WEUSTEN J.J., BENRAAD T.J., KLOPPENBORG P.W.J. : The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin suppresses human testicular testosterone synthesis in vitro by a selective inhibitory effect on 17-ketosteroid-oxidoreductase enzyme activity. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1991, 38 : 465-468.
- WELSCH M., ALT M., RICHARD M.H., IMBS J.L. : Le réseau de Pharmacovigilance français : structure et missions. Presse Med., 2000, 29 : 102-106.

*Communication au XXI<sup>e</sup> Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Clermont-Ferrand, 9-11 Décembre 2004.*

*Manuscrit reçu : février 2005 ; accepté avril 2005.*

## ABSTRACT

### Drug-induced erectile dysfunction: an adverse effect under-reported in pharmacovigilance

Haleh BAGHERI, Julie BIGA,  
Jean Louis MONTASTRUC

Some drugs can induce erectile dysfunction (priapism or impotence) due to their pharmacological properties. Some adverse effects (ADRs) are only detected after marketing of the drug with a low frequency (unexpected ADRs). Pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies collect data about real drug use and contribute to a better evaluation of the benefit/risk ratio.

Data about cases of erectile dysfunction spontaneously reported to the French Pharmacovigilance system were collected over a 5-year period (2000 to 2004). 39 cases of drug-induced priapism were identified, 25 of which were classified as serious (62.5%), mainly due to anticoagulants (12 cases), psychotropic drugs (8 cases), phosphodiesterase inhibitors (8 cases) and beta-blockers (2 cases). During the same period, 214 cases of impotence either isolated or associated with ejaculation dysfunction were reported, mainly with antiretroviral drugs, fibrates and HMG CoA reductase inhibitors, psychotropic drugs and beta-blockers.

Our data indicate that some ADRs, such as erectile dysfunction, are severely under-reported. Spontaneous reporting and pharmacoepidemiologic studies could contribute to a better knowledge of drugs and their rational use.

**Key-words** : *pharmacovigilance, impotence, erectile dysfunction, priapism, adverse effect*