

Le sildénafil dans le traitement des troubles sexuels induits par les antidépresseurs

Essai randomisé et contrôlé

H. George Nurnberg, MD ;

Paula L. Hensley, MD

Alan J. Gelenberg, MD

Maurizio Fava, MD

John Lauriello, MD

Susan Paine, MPH

La dépression est un problème de santé publique ayant des répercussions néfastes sur les patients, leurs partenaires et leur famille, leur lieu de travail et les soins de santé publique. Aux Etats-Unis, les troubles dépressifs entraînent une incapacité substantielle, avec un poids économique annuel estimé à 65 milliards de dollars.¹ Chaque année, environ 18 millions de cas de troubles dépressifs majeurs (TDM) sont diagnostiqués dans la population américaine ; 12 à 18 millions sont traités par des antidépresseurs, essentiellement pour dépression et anxiété.²

Même lorsque les TDM sont reconnus et traités, jusqu'à 70 % des patients soignés par leur médecin généraliste et prenant des antidépresseurs n'observent pas correctement leur traitement, les effets indésirables étant la principale raison invoquée pour interrompre des traitements antidépresseurs à court terme et à long terme.^{3,4} Un pourcentage significatif (60 à 75 %) des interruptions de traitement liées à des événements indésirables, est dû à la survenue de troubles sexuels, à la prise de poids et à des troubles du sommeil découlant du traitement. L'interruption du traitement peut à son tour entraîner des taux accrus de rechute, récurrence, morbidité et mortalité associés à la dépression.^{2,5,6} L'importance de poursuivre le traitement est mise en évidence par les taux accrus de rechute (25 à 70 %) des TDM dans les 2 à 12 mois suivant l'arrêt prématuré du traitement antidépresseur.⁷

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont remplacé les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de première intention, en démontrant une efficacité comparable, un ajustement posologique plus facile, une meilleure tolérance et une plus grande sécurité en cas de surdosage.^{1,2} Alors que l'utilisation des ISRS se généralisait, la prise de conscience grandissante des effets indésirables sexuels attribués à l'augmentation de la sérotonine a tempéré l'enthousiasme initial. Le constat de la nécessité d'apporter d'autres améliorations

Contexte Les troubles sexuels constituent un effet indésirable courant avec les antidépresseurs, entraînant fréquemment la non-observance du traitement.

Objectifs Evaluer l'efficacité du citrate de sildénafil chez des hommes présentant des troubles sexuels associés à l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), sélectifs et non sélectifs.

Plan expérimental, cadre et patients Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et réalisée avec des groupes parallèles, entre le 1^{er} novembre 2000 et le 1^{er} janvier 2001, dans 3 centres médicaux universitaires américains. Elle a porté sur 90 patients ambulatoires de sexe masculin, âgés en moyenne (\pm écart-type ET) de 45 ans (\pm 8), souffrant de dépression majeure en rémission et présentant des troubles sexuels induits par le traitement antidépresseur de type IRS.

Interventions Les patients ont été randomisés pour recevoir le sildénafil (n = 45) ou un placebo (n = 45), pendant 6 semaines, à la dose initiale flexible de 50 mg pouvant être ajustée à 100 mg avant l'activité sexuelle.

Principaux critères de jugement Le critère principal de jugement était le score obtenu sur l'échelle d'impression globale clinique de la fonction sexuelle (CGI-SF). Les critères secondaires étaient les scores de l'indice international de la fonction érectile (IIEF), de l'échelle ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*), du questionnaire sur la fonction sexuelle de l'Hôpital général du Massachusetts (MGH-SFQ) et de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D).

Résultats Parmi les 90 patients randomisés, 93 % (83/89) des patients traités selon le protocole ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude et 85 % (76/89) ont accompli la totalité des évaluations des critères à 6 semaines, les analyses étant reportées pour la dernière observation. Au score CGI-SF de 2 ou plus faible, 54,5 % (24/44) des patients du groupe sildénafil comparés à 4,4 % (2/45) de ceux du groupe placebo étaient bien ou très améliorés ($p < 0,001$). Les paramètres évaluant la fonction érectile, le plateau, l'éjaculation, l'orgasme et la satisfaction globale ont été significativement améliorés dans le groupe sildénafil comparativement au placebo. Les scores moyens de dépression sont restés cohérents avec la rémission (score HAM-D \leq 10) dans les deux groupes pendant toute la durée de l'étude.

Conclusion Dans notre étude, le sildénafil a été efficace pour améliorer la fonction érectile ainsi que d'autres aspects de la fonction sexuelle chez des hommes présentant des troubles sexuels induits par les antidépresseurs IRS. Ces améliorations peuvent permettre aux patients de maintenir l'adhésion à un traitement antidépresseur efficace.

JAMA. 2003 ; 289 : 56-64

www.jama.com

aux traitements antidépresseurs a entraîné l'introduction de raffinements pharmacologiques, comme le blocage du récepteur de la sérotonine en plus de l'inhibition de la recapture de la sérotonine (modulateurs), la double inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, ou aucune l'inhibition de la recapture de la sérotonine.

Cependant, la plupart des antidépresseurs, avec ou sans inhibition de la recapture de la sérotonine, peuvent produire des effets indésirables au niveau de la fonction sexuelle.⁸⁻¹⁰ Les inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de la recapture de la sérotonine représentent presque 90 % des prescriptions d'antidépresseurs, avec 25 millions de patients et 95 millions de prescriptions par an.¹ Des rapports indiquent que 30 à 70 % des patients traités par IRS présentent des troubles sexuels induits par les antidépresseurs¹⁰ et que près de 90 % d'entre eux inter-

rompent leur traitement prématurément. Ainsi, 7 à 16 millions de patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables d'ordre sexuel, avec pour conséquence la non-observance du traitement et son échec.²

La réponse sexuelle est constituée de 4 étapes : le désir (libido), le plateau (subjectif ou physiologique), l'orgasme et la résolution. Les associations entre dépression, médicament et troubles sexuels sont prévalentes et multidirectionnelles.¹¹ L'étude sur le vieillissement des hommes dans le Massachusetts a mis en évidence des taux accrus de dysfonctionnement érectile (DE) chez les hommes âgés de plus de 40 ans.¹² Parmi les hommes souffrant de DE, 55 à 95 % présentaient des symptômes de dépression et 50 à 90 % des hommes dépressifs souffraient de DE.^{5,13-16} Le traitement efficace des TDM peut, d'une part, améliorer le DE et les troubles sexuels associés à la dépression et,

d'autre part, provoquer l'apparition de troubles sexuels induits par les antidépresseurs.^{9,17-20} Généralement, les troubles sexuels induits par les antidépresseurs surviennent en début de traitement et peuvent être améliorés, exacerbés ou persistants, mais ils disparaissent rarement spontanément.^{6,20} Une diminution de la libido, un DE ou un orgasme retardé constituent les plaintes les plus courantes.^{21,22} De nombreuses stratégies ont été proposées pour traiter les troubles sexuels induits par les antidépresseurs, mais les essais contrôlés versus placebo n'ont mis en évidence qu'une efficacité limitée.^{6,22-25}

Le citrate de sildénafil est un inhibiteur sélectif et compétitif de la phosphodiesterase de type 5, la principale isoenzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique au niveau du corps caverneux.^{26,27} L'inhibition du catabolisme de la guanosine monophosphate cyclique augmente la relaxation des muscles lisses des corps caverneux, permettant une réponse à la stimulation sexuelle.^{28,29} Des essais cliniques randomisés ont montré l'efficacité du sildénafil en traitement oral chez les hommes présentant un DE d'étiologies diverses,³⁰ un diabète,^{31,32} une hypertension traitée ou non traitée,³³⁻³⁵ une sclérose en plaques,³⁶ une lésion de la moelle épinière,³⁷⁻³⁹ ou bien ayant subi une prostatectomie,^{40,41} un angor stable² ou une chimiothérapie antiandrogène.⁴³ Parmi les hommes présentant un DE et des symptômes dépressifs, les patients traités par le sildénafil avaient un DE significativement amélioré.⁴⁴ Dans une analyse rétrospective de 10 essais de phase II/III en double aveugle, contrôlés versus placebo, le sildénafil a amélioré le DE des hommes recevant un traitement concomitant par un ISRS.²³ Ces rapports et les essais ouverts suggèrent qu'il est nécessaire d'examiner de plus près le traitement des troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS par les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5.^{21,45}

Cette recherche prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a étudié de façon spécifique le traitement par sildénafil de patients présentant des TDM en rémission, prenant des inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de la recapture de la sérotonine et souffrant de troubles sexuels induits par les antidépresseurs. Les objectifs spécifiques étaient les suivants : (1) comparer l'efficacité du sildénafil et d'un placebo chez des patients présentant des TDM en rémission et souffrant de troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS ; (2) déterminer si les effets du traitement par sildénafil sont limités à la fonction érectile ou s'ils s'étendent à d'autres domaines de la fonction sexuelle (désir, orgasme, satisfaction) ; (3) examiner si le traitement par sildénafil des troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS est associé à des changements au niveau de la dépression ; (4) comparer la survenue d'événements indésirables (EI) entre le sildénafil et le placebo.

METHODES

Plan expérimental de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, avec des groupes parallèles. Une dose flexible de sildénafil a été instaurée. Cet essai de six semaines a été mené entre le 1^{er} novembre 2000 et le 1^{er} janvier 2001, simultanément dans 3 centres médicaux américains de consultations externes : Université du Nouveau Mexique à Albuquerque, Université de l'Arizona à Tucson et Hôpital général du Massachusetts à Boston. Le comité institutionnel de déontologie de chaque centre a émis un avis favorable pour le protocole et tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit avant d'être inclus dans l'étude.

Patients

Les patients de sexe masculin étaient susceptibles d'être inclus dans l'étude s'ils (1) étaient âgés de 18 à 55 ans ; (2) présentaient un diagnostic de TDM en rémission ; (3) prenaient, depuis au moins 12 semaines, un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine de façon sélective ou non sélective ; (4) recevaient une dose stable depuis au moins 6 semaines ; (5) présentaient des troubles sexuels induits par les antidépresseurs depuis au moins 4 semaines. Les patients devaient être en bonne santé, avoir une activité sexuelle régulière (au moins une fois par semaine) pendant la durée de l'étude et avoir été satisfaits de leur activité sexuelle avant le début de la dépression ou l'instauration du traitement antidépresseur. Les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude étaient ceux qui justifiaient que tous les troubles sexuels antérieurs étaient limités aux précédents épisodes de dépression ou de traitement antidépresseur et disparaissaient avec l'amélioration clinique ou l'arrêt du traitement. La démarche heuristique s'applique à la pratique clinique, bien que ces critères ne puissent pas établir de façon infaillible un lien étiologique entre le traitement antidépresseur et les troubles sexuels.

Le trouble dépressif majeur en rémission était diagnostiqué selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (manuel de la méthode diagnostique et statistique des troubles mentaux), 4^e édition (DSM IV).⁴⁶ Les patients devaient avoir un score inférieur ou égal à 10 sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D).⁴⁷ L'échelle HAM-D comporte 17 items évalués par le médecin selon 5 niveaux allant de 0 (absent) à 4 (sévère). Le score du seuil de rémission de 10 ou moins, au lieu de 7 ou moins, a été choisi pour ajuster les effets indésirables concernant les troubles sexuels induits par les antidépresseurs qui majoraient les scores.⁴⁸ De même, les patients devaient avoir un score de 10 ou moins sur l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton, indiquant ainsi l'absence d'anxiété symptomatique significative.⁴⁹

Les troubles sexuels induits par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont définis selon les critères de troubles sexuels induits par une substance du DSM-IV,⁴⁶ lequel comporte des items spécifiques pour la diminution du désir, du plateau (DE), de l'orgasme et pour la douleur sexuelle. Les patients devaient présenter une fonction sexuelle substantiellement diminuée, définie par au moins un des critères suivants, ayant entraîné une détresse significative : (1) DE défini comme l'incapacité persistante ou récurrente d'atteindre ou de maintenir une érection adéquate jusqu'à la fin de l'acte sexuel ; (2) incapacité d'avoir un orgasme ou (3) retard d'éjaculation d'au moins 10 minutes pendant la masturbation ou le rapport.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient l'un des critères suivants : anomalie anatomique du pénis, diagnostic principal ou antérieur de trouble sexuel autre que les troubles sexuels induits par les antidépresseurs, lésion de la moelle épinière, trouble psychiatrique non contrôlé, diabète insulinodépendant, rétinopathie proliférative, alcoolisme ou toxicomanie en cours ou récent(e), anomalies hématologiques, rénales ou hépatiques significatives, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois, insuffisance cardiaque, maladie cardiaque instable ou arythmies, traitement en cours ou prévu par les dérivés nitrés, changements importants au niveau des relations, pression artérielle inférieure à 90/50 ou supérieure à 170/100 mmHg, hyperprolactinémie connue, rétinite pigmentaire, utilisation d'un médicament en cours d'investigation dans les 3 mois, ou traitement en cours des troubles sexuels induits par les antidépresseurs.

Protocole de l'étude

Les patients ont été inclus entre le 1^{er} novembre 2000 et le 1^{er} janvier 2001. Ils ont été recrutés dans les centres de consultations externes, par des annonces dans la presse, par des envois par la poste ou par orientations. Tous les patients ont été évalués pour une éventuelle inclusion lors de la sélection (n = 117) (FIGURE). Tous les patients consentants (n = 90) ont rempli un questionnaire à 5 items dérivé de l'Indice international de la fonction érectile (IIEF), inventaire international de santé sexuelle masculine,⁵⁰ afin d'établir leur capacité à auto-évaluer leurs troubles sexuels.⁵¹ Tous les patients ont subi un examen physique, comprenant la pression artérielle, un électrocardiogramme à 12 dérivations et les analyses biochimiques et hématologiques habituelles.

Un plan de randomisation non restrictif, généré par ordinateur, a été développé à l'aide du logiciel SPSS, version 10 (SPSS Inc., Chicago, Ill) et remis à la pharmacie indépendante. A l'issue de la randomisation, 45 patients ont été inclus dans le groupe de la substance active et 45 dans le groupe placebo. La seule restriction de cette randomisation était que les

groupes soient de même taille. La plus grande différence entre les nombres attribués aux deux groupes à tout moment dans l'étude a été de 4 (à l'exclusion des essais achevés). De plus, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes randomisés pour les caractéristiques démographiques à l'inclusion (TABLEAU 1). A l'inclusion, les patients entrant dans l'étude recevaient le numéro disponible immédiatement supérieur qui leur attribuait de façon aléatoire soit le sildénafil (50 mg) soit un placebo correspondant, avec la recommandation de prendre 1 comprimé environ 1 heure avant l'activité sexuelle prévue, mais pas plus d'une fois par jour. Les médicaments étaient conditionnés dans des récipients fermés identiques et numérotés séquentiellement selon le plan de randomisation. Ni le personnel de l'étude ni les patients ne connaissaient le traitement attribué pendant toute la durée de l'étude. Les patients devaient faire au moins 2 tentatives d'activité sexuelle par semaine. Selon le jugement de l'investigateur sur l'efficacité et la tolérance, la dose du médicament de l'étude pouvait être ajustée de 1 à 2 comprimés (le sildénafil et le placebo étaient fournis par Pfizer Inc., New York, NY).

L'inventaire des médicaments, les traitements antidépresseurs concomitants, les signes vitaux et les rapports des symptômes auto-éva-

lués et ceux évalués par le médecin ont été examinés lors de chaque visite. Tout au long de l'étude, les investigateurs ont surveillé et recueilli toutes les notifications spontanées d'EI et évalué la gravité des événements et leur relation avec le médicament de l'étude.

Critères de jugement

L'efficacité a été évaluée à l'aide de 4 échelles validées. Le critère principal d'efficacité était l'échelle d'impression globale clinique adaptée à la fonction sexuelle (CGI-SF).⁵² Les critères secondaires d'efficacité étaient l'échelle IIEF,⁵⁰ l'échelle ASEX⁵³ et le questionnaire sur la fonction sexuelle de l'Hôpital général du Massachusetts (MGH-SFQ).⁵⁴

La CGI-SF est une échelle de sévérité permettant au médecin de mesurer l'amélioration de la fonction sexuelle avec des scores ancrés variant entre 1 (normal) et 7 (parmi les troubles sexuels les plus importants).⁵² Le questionnaire IIEF est une échelle d'auto-évaluation à 15 items pour mesurer la fonction sexuelle dans 5 domaines fonctionnels : érection, orgasme, désir, satisfaction de la relation et satisfaction globale.⁵⁰ Les questions sont ancrées sur une échelle à 6 points, zéro correspondant à "aucune tentative d'acte sexuel", 1 correspondant à "presque jamais/ jamais" et 5 correspondant à

"presque toujours/toujours". Le score total minimum possible est 5 et le total maximum est 75. Dans le cadre de cette étude, les questionnaires ASEX (évaluation par le patient) et MGH-SFQ (évaluation par le médecin) sont des échelles ancrées à 5 items quantifiant la pulsion sexuelle, le plateau (excitation subjective), l'érection du pénis, la capacité à atteindre l'orgasme et la satisfaction. Les scores pour chaque item varient entre 1 et 6 et les scores totaux entre 5 et 30 (les scores les plus élevés indiquant un plus grand trouble sexuel).^{53,54}

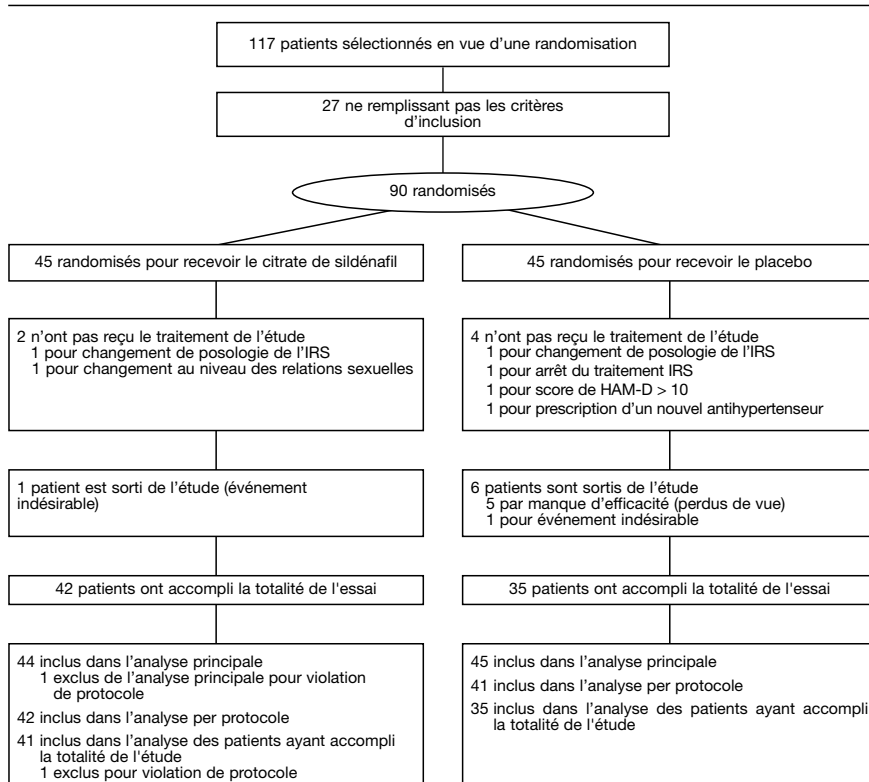
L'échelle IIEF a été administrée à l'inclusion et à la semaine 6 et les échelles ASEX, CGI-SF et MGH-SFQ ont été administrées à l'inclusion et aux semaines 2, 4 et 6. L'item 17 de l'échelle HAM-D a été administré à l'inclusion et aux semaines 2, 4 et 6 pour suivre la sévérité de la dépression. L'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton a été administrée uniquement à l'inclusion. L'évaluation clinique de chaque patient, ainsi que le dossier médical, ont été utilisés pour confirmer la rémission des TDM définie selon le DSM-IV et pour déterminer la présence de tout diagnostic d'exclusion.

Il peut sembler que trop de mesures aient été prises avec différents tests d'évaluation de la fonction sexuelle. Cependant, l'échelle de référence IIEF est spécifiquement calibrée pour mesurer la fonction érectile sur 6 des 15 questions et n'est pas validée pour des populations présentant des troubles psychiatriques. Les échelles ASEX et MGH mesurent les domaines de troubles sexuels de façon égale et ont un usage établi chez les patients présentant des troubles psychiatriques. L'utilisation des 3 dans notre étude nous fournit une mesure de la validité concurrente entre les échelles. Avec des formulations, des ancres et une administration différents, les patients n'ont pas paru être ennuyés ou se plaindre d'être assaillis par ces évaluations.

Analyse statistique

Les données démographiques à l'inclusion et les évaluations de l'innocuité et de la tolérance ont été comparées à l'aide de statistiques descriptives par le test du chi-2 et le test exact de Fischer (lorsque la taille de l'échantillon était < 5). Les tests d'indépendance ont comparé les caractéristiques des patients et les scores CGI-SF entre les groupes de l'étude au point d'évaluation. Les analyses par le test Chi-2 ont été utilisées pour évaluer les différences entre les groupes pour les catégories de mesures. Les analyses selon le protocole et les analyses reportées pour la dernière observation ont été réalisées sur tous les paramètres et ont inclus les données provenant de tous les patients traités selon le protocole. Ces patients ont reçu et ont pris au moins une dose du médicament de l'étude et ont eu au moins une évaluation d'efficacité, indépendamment des déviations de protocole ou du fait que les patients aient accompli ou non la totalité du protocole. Les changements de la fonction

Figure. Distribution des participants au cours de l'essai



HAM-D : Echelle d'évaluation de la dépression de Hamilton ; IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

sexuelle mesurés par les questionnaires CGI-SF, IIEF, ASEX et MGH entre l'inclusion et le point d'évaluation propre à chaque patient ont été les mesures dépendantes de l'efficacité. Une analyse de la variance à mesures répétées a été utilisée pour déterminer toute différence de changement entre l'inclusion et le point d'évaluation pour les mesures de l'efficacité et de la sévérité de la dépression (interaction temps \times groupe) entre les groupes de l'étude (groupes sildénafil et placebo). De plus, des méthodes non paramétriques exactes ont été appliquées pour les mesures de l'efficacité afin d'établir le bien-fondé des résultats dépendant des hypothèses de distribution. Les résultats ont également été confirmés avec une analyse de covariance et un test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les analyses principales. Chaque évaluation de la fonction sexuelle a été mesurée pour l'index D de Cohen estimant la taille de l'effet.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et toutes les hypothèses ont été testées avec un seuil de significativité de 5 %. Pour corriger la présence de comparaisons multiples similaires utilisées pour mesurer le dysfonctionnement sexuel, un ajustement de Bonferroni a été appliqué et seules les valeurs de $p < 0,03$ ont été considérées comme significatives pour les échelles d'évaluation des troubles sexuels. Le test F du test de l'hypothèse globale a été réalisé en premier, avant les analyses de comparaisons multiples.

Les calculs de la taille de l'échantillon ont été réalisés de façon à pouvoir détecter une différence du taux de réponse complète à 6 semaines, en supposant un taux de réponse de 50 % pour le sildénafil et de 15 % pour le placebo. Ainsi, un échantillon de 72 patients évaluables (36 par groupe) serait nécessaire pour détecter une différence significative avec une puissance de 90 % pour une erreur de type I $\alpha = 0,05$ entre le sildénafil et le placebo (test bilatéral). En considérant une perte de 20 % de l'effectif, 90 patients ont été inclus. La détermination de la taille de l'échantillon supposait qu'il n'y avait pas d'interaction entre le traitement et le centre ou l'antidépresseur.

L'analyse principale a été réalisée selon l'attribution des traitements lors de la randomisation. En plus de la détermination de cette mesure étroite de l'efficacité, basée sur tous les patients randomisés et imputant les scores les plus mauvais en cas de sortie prématurée d'étude pour violation de protocole et sans prendre le médicament de l'étude, une analyse générale de l'efficacité a été réalisée pour tous les patients traités selon le protocole et pour tous ceux ayant accompli la totalité de l'étude.

Les moyennes ajustées (\pm ET) ont été déterminées et rapportées. Les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été fournis le cas échéant. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 8.01 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTATS

Quatre-vingt dix hommes ayant accepté de participer ont été sélectionnés et randomisés dans le groupe sildénafil ($n = 45$) ou le groupe placebo ($n = 45$). L'âge moyen (\pm ET) était de 44,9 (\pm 7,9) ans. La durée moyenne (\pm ET) du traitement antidépresseur était de 27 (\pm 39,4) mois, avec une distribution comparable des antidépresseurs prescrits. Il n'y a pas eu de différence d'importance statistique entre les groupes de traitement concernant les données démographiques à l'inclusion (Tableau 1).

L'examen systématique de toutes les déviations du protocole concernant l'inclusion des patients a été réalisé avant la levée de l'aveugle. Six patients non traités selon le protocole et non utilisables pour une évaluation post-randomisation ont été retirés entre l'inclusion et la semaine 2 sans avoir reçu de traitement de l'étude pour les deux événements externes indépendants suivants : 2 patients ont eu une modification de la posologie de leur antidépresseur par leur médecin généraliste ; 1 patient ayant une fonction sexuelle améliorée a spontanément interrompu son traitement antidépresseur de lui-même et contre avis ;

1 patient a signalé une dépression accrue avec un score HAM-D supérieur à 10 suite à un licenciement ; 1 patient a reçu un nouvel anti-hypertenseur (risque d'altération de la fonction sexuelle) prescrit par son médecin généraliste ; 1 patient n'a pas pris le médicament de l'étude et n'a fait aucun effort sexuel suite à un accident grave de sa partenaire. Ces six patients non traités selon le protocole ont été inclus dans l'analyse principale en leur imputant les scores les plus mauvais. De plus, 1 patient du groupe sildénafil prenant de la maprotiline, qui a le mécanisme IRS le plus faible, a constitué une violation de protocole et a été exclu de l'analyse principale après avoir accompli la totalité de l'étude.

Ainsi, 83 des 89 (93,3 %) patients randomisés ($n = 42$ dans le groupe sildénafil et $n = 41$ dans le groupe placebo) ont été traités selon le protocole en prenant au moins 1 dose de médicament de l'étude afin d'être inclus dans l'analyse reportée pour la dernière observation. Soixante-seize (85,3 % ; $n = 41$ dans le groupe sildénafil et $n = 35$ dans le groupe placebo) ont accompli la totalité des évaluations entre l'inclusion et le point d'évaluation à 6 semaines ; le traitement a été interrompu chez 5 patients du

Tableau 1. Données démographiques des patients

Caractéristique	Sildénafil citrate (n = 45)	Placebo (n = 45)	Valeur de p*
Age, moyenne (ET), y	44,9 (8,5)	44,8 (7,4)	0,96
Prise d'antidépresseur, moyenne (ET), mois	33,5 (58,3)	20,8 (20,4)	0,19
Nombre de tentatives sexuelles à l'inclusion, moyenne (ET), mois	10,0 (9,1)	7,0 (6,6)	0,09
Type d'antidépresseur sérotoninergique, Nombre (%)			
Citalopram bromhydrate	4 (8,9)	3 (6,7)	0,68
Clomipramine chlorhydrate	1 (2,2)	0	> 0,99
Fluoxétine chlorhydrate	15 (33,3)	14 (31,1)	0,86
Fluvoxamine maléate	0	1 (2,2)	0,45
Imipramine chlorhydrate	1 (2,2)	0	> 0,99
Maprotiline chlorhydrate (violation de protocole)	1 (2,2)	0	> 0,99
Néfazodone chlorhydrate	1 (2,2)	0	> 0,99
Paroxétine	9 (20,0)	11 (24,4)	0,48
Sertraline chlorhydrate	11 (24,4)	12 (26,7)	0,85
Venlafaxine chlorhydrate	2 (4,4)	4 (8,9)	0,65
Problème sexuel, nombre (%)			
Dysfonctionnement érectile	37 (82,2)	41 (91,1)	0,29
Plateau (subjectif)†	37 (82,2)	42 (93,3)	0,14
Libido	31 (68,8)	27 (60,0)	0,41
Retard d'éjaculation	31 (68,8)	32 (71,1)	0,82
Absence d'orgasme (anorgasme)	9 (20,0)	10 (22,2)	0,68
Autres problèmes d'éjaculation et/ou d'orgasme‡	2 (4,4)	3 (6,7)	0,64
Nombre total de problèmes sexuels, (% , IC à 95 %)			
1	1 (2,2 ; 0-12,6)	0	> 0,99
2	6 (13,3 ; 5,4-28,5)	4 (8,9 ; 1,8-23,1)	0,50
3	12 (26,7 ; 14-42,0)	15 (33,3 ; 19-52,2)	0,44
4	23 (51,1 ; 34-65,8)	18 (40,0 ; 24-57,9)	0,38
5	2 (4,4 ; 0,6-16,2)	6 (13,3 ; 4,8-30,3)	0,23
6	1 (2,2 ; 0-12,6)	1 (2,2 ; 0,0-14,9)	> 0,99

Abréviation : IC, intervalle de confiance

* Sildénafil versus placebo par le test du Chi² et le test exact de Fischer.

† Le plateau subjectif est défini comme la conscience subjective du niveau d'excitation sexuelle (par ex. excité, sensibilité accrue aux stimuli sexuels, préparation à l'activité sexuelle).

‡ Les autres problèmes d'éjaculation et/ou d'orgasme sont définis comme une éjaculation précoce, une éjaculation rétrograde, une anéjaculation, le manque de plaisir ou une douleur associée à l'orgasme.

groupe placebo pour manque d'efficacité, lesquels ont été perdus de vue (Figure). Le traitement a été interrompu prématurément pour 2 patients en raison d'EI : 1 dans le groupe placebo qui s'est présenté aux urgences pour crise de panique aiguë et douleur thoracique (le diagnostic de crises récurrentes de panique a été posé) et 1 patient dans le groupe sildénafil avec un trouble limite de la personnalité coexistant avec un geste suicidaire significatif au cours d'une dispute domestique. Les patients n'ayant pas reçu le traitement du protocole (n = 6) sont sortis de l'étude pour inéligibilité et ceux qui se sont retirés (n = 8) n'ont pas été associés à des caractéristiques démographiques à l'inclusion significativement différentes, par rapport aux patients traités selon le protocole.

Prévalence des troubles sexuels à l'inclusion

La différence entre les groupes n'était pas significative à l'inclusion (Tableau 1). Les patients ont signalé les symptômes suivants de troubles sexuels (pourcentage moyen) : dysfonctionnement érectile, 86,7 % ; difficultés subjectives d'atteindre le plateau, 87,8 % (sens de l'excitation sexuelle) ; problèmes de libido, 64,4 % ; retard d'éjaculation, 69,9 % ; absence d'orgasme 21,1 % ; autres problèmes d'éjaculation ou d'orgasme (éjaculation précoce ou rétrograde, anéjaculation, absence de plaisir, douleur), 5,5 %. Le nombre moyen (\pm ET) de symptômes à l'inclusion par domaines a été de 3,6 (\pm 0,9). Les patients ont signalé un nombre moyen (\pm ET) de tentatives sexuelles de 8,5 (\pm 7,9) par mois ; 2,8 (\pm 3,7) (32,9 %) ont été considérées comme réussies.

Mesures de l'efficacité

CGI-SF. Les scores moyens au point d'évaluation ont été significativement améliorés (ils étaient plus faibles) chez les patients traités par le sildénafil (2,3 [\pm 1,3] ; IC à 95 % : 1,9 à 2,8) comparés aux patients ayant reçu le placebo (3,9 [\pm 0,8] ; IC à 95 % : 3,6 à 4,2 ; $p < 0,001$; TABLEAU 2). Parmi les patients du groupe sildénafil, 54,5 % (24/44 ; IC à 95 % : 37,9 % à 68,3 %) ont signalé une amélioration catégorique de type "bien/très amélioré" (score CGI-SF ≤ 2) contre 4,4 % (2/45 ; IC à 95 % : 0,5 % à 15,1 %) des patients du groupe placebo ; 57,1 % (24/42 ; IC à 95 % : 41,0 % à 72,3 %) pour les patients du groupe sildénafil traités selon le protocole contre 4,9 % (2/41 ; IC à 95 % : 0,6 % à 16,5 %) des patients du groupe placebo traités selon le protocole ; 58,5 % (24/41 ; IC à 95 % : 39,9 % à 70,9 %) des patients du groupe sildénafil contre 5,7 % (2/35 ; IC à 95 % : 0,7 % à 19,2 %) des patients du groupe placebo ayant accompli la totalité de l'étude. Dans les analyses de sensibilité, le nombre de patients exclus de l'étude n'a pas eu d'influence sur le résultat.

IIEF. Au point d'évaluation (Tableau 2), les scores totaux de l'échelle IIEF ont été significativement améliorés par rapport à l'inclusion chez les patients ayant reçu le sildénafil (21,2 [\pm

19,6] ; IC à 95 % : 21,1 à 30,4) comparés aux patients ayant reçu le placebo (0,9 [\pm 9,4] ; IC à 95 % : 0,0 à 6,9), reflétant des améliorations respectives de 54 % et 2,3 % entre l'inclusion et le point d'évaluation ($p < 0,001$). Les patients ayant reçu le sildénafil ont présenté des améliorations significatives entre l'inclusion et le point d'évaluation pour les parties de l'échelle IIEF concernant l'érection ($p = 0,004$), l'orgasme ($p = 0,007$), la satisfaction du rapport ($p < 0,001$) et la satisfaction globale ($p = 0,02$), comparés aux patients ayant reçu le placebo.

ASEX et MGH-SFQ. Les scores moyens obtenus pour les échelles ASEX et MGH-SFQ ont été significativement améliorés ($p < 0,001$ pour les deux) entre l'inclusion et le point d'évaluation pour les patients traités par sildénafil comparés à ceux qui ont reçu le placebo pour les 5 items de l'échelle ASEX et 4 items sur 5 de l'échelle MGH-SFQ (Tableau 2).

HAM-D. Les scores de l'échelle HAM-D à l'inclusion et au point d'évaluation ont été inférieurs ou égaux à 10 chez les patients du groupe sildénafil et ceux du groupe placebo, montrant la rémission persistante de la dépression (Tableau 2). Les scores moyens (\pm ET) de l'échelle HAM-D ont été de 5,1 (\pm 3,0) pour le sildénafil et de 4,8 (\pm 2,9) pour le placebo à l'inclusion et respectivement de 3,5 (\pm 2,9) et 5,5 (\pm 3,9) au point d'évaluation. Bien que les différences soient statistiquement significatives ($p = 0,001$), ceci pourrait être dû à un effet de halo de l'amélioration des troubles sexuels reflétée par un score plus faible de l'item HAM-D concernant la fonction sexuelle.

Parmi les 83 patients de l'étude ayant été traités selon le protocole, on a observé des scores intermédiaires compris entre 10 et 15 chez 4 patients (4,8 % ; n = 3 pour le placebo et n = 1 pour le sildénafil). Il s'agissait de changements symptomatiques transitoires, spontanément résolutifs, clairement distincts d'une rechute des TDM et non considérés comme ayant une signification clinique justifiant une intervention. Aucune récurrence des TDM n'a été observée chez les patients de l'étude.

Utilisation du médicament de l'étude

Au point d'évaluation à 6 semaines, 78,1 % des patients traités par sildénafil (32/41) et 85,7 % des patients recevant le placebo (30/35) prenaient 100 mg de sildénafil ou la dose équivalente de placebo. Les patients du groupe sildénafil ont pris le traitement de l'étude 5,3 (\pm 2,2) fois par périodes de 2 semaines, alors que les patients du groupe placebo ont pris le médicament 4,5 (\pm 2,1) fois ($p = 0,19$), ce qui étaye le fait que le manque d'efficacité dans le groupe placebo n'était pas dû à une absence de tentatives.

Événements indésirables

Le sildénafil a été bien toléré (TABLEAU 3). Les événements indésirables (EI) les plus courants ont été des céphalées, signalées par 40,5 % des

patients du groupe sildénafil et 10 % des patients du groupe placebo ($p = 0,002$). Les EI moins courants ont été des rougeurs, signalées par 16,7 % des patients du groupe sildénafil et 2,4 % des patients du groupe placebo ($p = 0,05$), une dyspepsie (7,1 % contre 0,0 %) et des troubles transitoires de la vision (11,9 % contre 4,9 %). Aucun EI grave lié au traitement de l'étude n'a été signalé. Les 2 EI ayant entraîné la sortie de l'étude n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement.

DISCUSSION

Notre étude sur le sildénafil est le premier essai prospectif et contrôlé réalisé pour démontrer une efficacité significative potentielle et réelle d'un produit destiné à traiter les troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS. Pris avant l'activité sexuelle, le sildénafil a permis à 55 % de la totalité des patients du groupe sildénafil ou 59 % de ceux traités selon le protocole d'indiquer une fonction sexuelle améliorée ou très améliorée, comprenant la fonction érectile, l'éjaculation, l'orgasme et la satisfaction. En revanche, 4 % de la totalité des patients du groupe placebo ou 6 % de ceux qui ont terminé l'étude selon le protocole, ont signalé de telles améliorations. La rémission prolongée de la dépression supporte l'importance de maintenir une bonne observance du médicament en traitant les effets indésirables survenant pour améliorer les résultats du traitement. Dans la pratique quotidienne, moins de 30 % des patients suivent la totalité des recommandations et lignes directrices concernant le cours du traitement antidépresseur et interrompent prématurément leur traitement pour effets indésirables, notamment les troubles sexuels.⁵⁵

La sensibilité de quantification dans cette étude est comparable, voire dépasse celle des autres essais randomisés avec le sildénafil.^{23,44,56} Par exemple, les hommes présentant un DE résiduel, induit par les antidépresseurs, indépendamment du fait que ces patients aient pu arrêter ou non prématurément leur traitement antidépresseur,⁵⁶ et les hommes présentant un DE et prenant un traitement concomitant par ISRS tout en recevant le sildénafil²³ ont présenté des améliorations significatives de la fonction érectile, de l'éjaculation et/ou de l'orgasme, et de la satisfaction, par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. Bien que l'indication approuvée par la Food and Drug Administration soit propre au DE, les études ouvertes^{21,45} et les nombreuses études de cas⁵⁷⁻⁵⁹ vont dans le sens des données empiriques et suggèrent que les améliorations significatives apportées par le sildénafil sur les troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS ne sont pas limitées au DE, ces troubles (desir, retard d'éjaculation/orgasme, satisfaction) pouvant être améliorés directement ou indirectement par le sildénafil.

Les résultats de l'étude concernant l'utilisation du sildénafil dans le traitement des troubles

sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS peuvent être comparés aux résultats obtenus avec d'autres approches thérapeutiques comme les antidotes, l'évitement, l'augmentation, la substitution et l'adaptation (c'est-à-dire attente, réduction de posologie, congé thérapeutique). Seulement un petit nombre d'essais en double aveugle, contrôlés versus placebo ont étudié ces approches.^{22,24,60,61} Les antidotes n'ont pas amélioré significativement les troubles sexuels induits par les antidépresseurs au-dessus des 30 à 40 % retrouvés avec le placebo.⁶²⁻⁶⁴ Cependant, même ces essais limitent les conclusions à cause des défauts méthodologiques de variabilité des posologies, de tailles d'échantillon insuffisantes ou de résultats post hoc.⁶²⁻⁶⁴ Par exemple, 1 étude contrôlée versus placebo⁶⁵ mettant en évidence l'efficacité du chlorhydrate de buspirone dans les troubles sexuels induits par les antidépresseurs a utilisé des doses plus élevées qu'une autre étude randomisée n'ayant pas mis en évidence d'effet significatif.⁶³ Cependant, dans la première étude, l'efficacité a été rapportée après la connaissance du résultat de l'échec de la buspirone comme additif thérapeutique pour les TDM résistant au traitement par ISRS.⁶⁵ Dans d'autres approches pour le traitement des

troubles sexuels induits par les antidépresseurs, des agents non sérotoninergiques ou à récepteurs mixtes (chlorhydrate de bupropion, chlorhydrate de néfazodone, mirtazapine) ont des effets seulement sélectifs en tant qu'additif thérapeutique et sont plus efficaces comme agents de première intention pour éviter l'apparition de troubles sexuels induits par le traitement.⁶⁸⁻⁶⁸ Globalement, les approches actuelles n'ont pas établi de données cliniques fondées sur des faits démontrés comparables à l'efficacité réelle du sildénafil dans cette étude, ce qui signifie que des médicaments en excès sont administrés aux patients présentant des troubles sexuels induits par les antidépresseurs.⁶¹

L'efficacité significative et la taille des effets dans le traitement des troubles sexuels induits par les antidépresseurs de type IRS dans cette étude indiquent que d'autres études sont nécessaires pour déterminer si le sildénafil peut devenir un traitement de première intention pour ce problème clinique à très haute prévalence. L'établissement d'un choix de traitements efficaces, fondés sur des faits démontrés, pour diminuer les taux élevés d'arrêt prématuré du médicament en raison des effets secondaires, comme les troubles sexuels induits par les anti-

dépresseurs, nécessite des essais cliniques randomisés dans ces populations.

Les possibilités de généralisation de cette étude sont limitées. La relation de cause à effet entre les antidépresseurs et les troubles sexuels n'est pas établie de manière définitive en raison d'autres contributions étiologiques ne pouvant être exclues, comme l'âge, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les facteurs de risque liés aux habitudes de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, stress), des pathologies co-existantes, les marqueurs caractéristiques des TDM, les états sub-syndromaux, les effets de halo ou les interactions médicamenteuses.

Concernant les divers outils de mesure, il serait préférable d'utiliser un seul critère standard pour évaluer le DE et les troubles sexuels. Alors que l'échelle IIEF n'a pas été testée auparavant de façon complète chez les patients psychiatriques présentant des troubles sexuels induits par les antidépresseurs, elle a été très corrélée dans cette étude avec les échelles ASEX et MGH-SFQ.³⁰ L'attribution de nombres entiers à des catégories ordinales d'un critère de jugement peut sembler arbitraire, mais des différences modérées entre les divers systèmes de notation ont rarement produit des changements importants au niveau des conclusions. Comme

Tableau 2. Résumé des résultats

Critère de	Moyenne (ET)				Différence moyenne entre la FdT et l'inclusion pour le sildénafil vs placebo†	Valeurs de p	
	Sildénafil citrate (n = 44)*		Placebo (n = 45)			ANCOVA	Test de Wilcoxon de la somme des rangs
	Inclusion	FdT	Inclusion	FdT			
CGI-SF	4,1 (1,4)	2,3 (1,3)	4,0 (1,2)	3,9 (0,8)	1,7 (1,1 - 2,1)	< 0,001	< 0,001
IIEF							
Score total	39,2 (13,3)	60,4 (10,3)	40,0 (10,8)	40,9 (12,1)	20,3 (8,0 - 32,7)	< 0,001	0,002
Question 3	3,2 (1,4)	4,4 (1,1)	3,1 (1,6)	3,1 (1,6)	1,2 (0,2 - 2,3)	0,02	0,02
Question 4	2,9 (1,6)	4,2 (1,2)	2,6 (1,6)	2,7 (1,6)	1,2 (0,07 - 2,3)	0,04	0,05
Fonction érectile	17,8 (7,3)	27,1 (3,7)	16,3 (7,4)	17,1 (8,1)	8,4 (2,9 - 14,0)	0,004	0,00
Fonction orgasmique	5,5 (3,0)	8,1 (2,2)	5,5 (2,6)	5,6 (3,2)	2,6 (0,4 - 4,5)	0,007	0,01
Désir sexuel	5,2 (1,8)	6,5 (1,9)	5,8 (2,3)	6,0 (2,3)	1,1 (0,0 - 2,3)	0,08	0,07
Satisfaction du rapport	6,4 (2,4)	10,7 (2,6)	7,0 (2,1)	7,2 (2,3)	4,1 (1,9 - 6,2)	< 0,001	< 0,001
Satisfaction globale	4,1 (2,0)	7,1 (2,3)	4,5 (2,0)	5,3 (2,2)	2,3 (0,4 - 4,1)	0,02	0,02
ASEX							
Score total	19,5 (4,3)	14,8 (4,8)	19,6 (3,7)	19,6 (4,8)	4,7 (2,7 - 6,8)	< 0,001	< 0,001
Désir sexuel	3,6 (1,3)	2,9 (1,0)	3,5 (1,3)	3,5 (1,3)	0,7 (0,1 - 1,2)	0,01	0,01
Plateau	3,6 (1,1)	3,0 (1,0)	3,5 (1,0)	3,6 (1,2)	0,7 (0,2 - 1,2)	0,02	0,01
Fonction érectile	4,2 (1,0)	2,9 (1,1)	4,4 (0,9)	4,1 (1,1)	1,0 (0,5 - 1,5)	< 0,001	< 0,001
Orgasme (capacité)	4,5 (0,9)	3,2 (1,3)	4,5 (1,0)	4,6 (1,1)	1,3 (0,8 - 1,9)	< 0,001	< 0,001
Orgasme (satisfaction)	3,7 (1,4)	2,8 (1,3)	3,7 (1,3)	3,8 (1,5)	1,1 (0,5 - 1,7)	< 0,001	< 0,001
MGH-SFQ							
Score total	20,5 (3,7)	13,9 (5,7)	21,3 (3,7)	20,6 (4,3)	5,8 (3,5 - 8,3)	< 0,001	< 0,001
Désir sexuel	3,5 (1,3)	2,5 (1,2)	3,6 (1,4)	3,2 (1,2)	0,6 (0,0 - 1,2)	0,09	0,03
Plateau	3,7 (1,4)	2,6 (1,3)	3,8 (1,2)	3,7 (1,3)	1,0 (0,5 - 1,6)	< 0,001	< 0,001
Fonction érectile	4,4 (1,1)	3,1 (1,6)	4,7 (1,0)	4,8 (1,2)	1,4 (0,7 - 2,1)	< 0,001	0,001
Orgasme (capacité)	4,3 (0,9)	2,7 (1,3)	4,5 (1,0)	4,5 (1,0)	1,7 (1,1 - 2,3)	< 0,001	< 0,001
Satisfaction globale	4,6 (0,8)	3,0 (1,4)	4,7 (0,8)	4,3 (1,0)	1,3 (0,7 - 1,9)	< 0,001	< 0,001
HAM-D	5,1 (3,0)	3,5 (2,9)	4,8 (2,9)	5,5 (3,9)	2,2 (0,9 - 3,6)	0,001	0,001

Abréviations : ANCOVA, analyse de la covariance ; ASEX, échelle ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*) ; CGI-SF, impression globale clinique de la fonction sexuelle ; FdT, fin du traitement ; HAM-D, échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton ; IC, intervalle de confiance ; IIEF, Indice international de la fonction érectile ; MGH-SFQ, questionnaire sur la fonction sexuelle de l'Hôpital général du Massachusetts.

* Le patient randomisé dans le groupe sildénafil et prenant du chlorhydrate de maprotiline a été exclu pour violation du protocole.

† Les différences ont été calculées dans le cadre de l'analyse de la variance à mesures répétées en utilisant l'algorithme reporté pour la dernière observation.

Tableau 3. Événements indésirables les plus courants*

Événements indésirables	Sildénafil citrate (n = 42)	Placebo (n = 41)	Valeur de p
Céphalées	17 (40,5)	4 (9,8)	0,002
Dyspepsie	3 (7,1)	0 (0)	0,20
Rougeurs	7 (16,7)	1 (2,4)	0,05
Troubles de la vision	5 (11,9)	2 (4,9)	0,40
Congestion nasale	5 (11,9)	1 (2,4)	0,20
Palpitations	2 (4,8)	0 (0,0)	0,30
Agitation / anxiété	0 (0,0)	8 (19,5)	0,07
Insomnie	4 (9,5)	2 (4,9)	0,50

* Les valeurs sont exprimées en nombre (%). Sur les 90 patients susceptibles d'être inclus dans l'étude, 1 patient randomisé dans le groupe sildénafil et prenant du chlorhydrate de maprotiline a été exclu pour violation de protocole ; 6 patients n'ont pas reçu le médicament de l'étude.

c'est le cas ici, il est devenu pratique courante d'utiliser des modèles d'analyse de la variance avec des échantillons de cette taille, lorsque le phénomène étudié a une échelle continue sous-jacente.^{69,70} L'effet le plus faible concerne le désir sexuel et est cohérent avec des rapports antérieurs indiquant que le sildénafil n'augmente pas directement la libido.^{30,71} Le biais de sélection des patients, très motivés pour retrouver leur fonction sexuelle préexistante, est à prendre en considération, car il atténue les effets sur la libido.

Il y a eu également quelques erreurs par inadvertance dans la réalisation de l'étude. Les 6 patients randomisés qui ont été retirés de l'étude avant la première visite et qui n'ont jamais reçu le traitement de l'étude en raison de déviations au protocole et le patient recevant la maprotiline qui a été retiré après avoir terminé l'étude, auraient pu être mieux identifiés pour éviter l'attribution requise du plus mauvais résultat dans la dernière observation réalisée avant l'analyse des données, laquelle attribution entraîne une sous-estimation des résultats. Les patients sous néfazodone, chlorhydrate d'imipramine ou chlorhydrate de venlafaxine conviennent car ces agents ont un mécanisme d'action inhibant la recapture de la sérotonine et entraînent des troubles sexuels comme effets indésirables.^{24,61} Une efficacité et une ampleur de l'effet (1,14) significatives persistent même en présence des pires scénarios attribués à ces amalgames ou lorsque les données sont analysées de façon paramétrique ou non paramétrique.

Ces résultats sont limités aux effets du sildénafil sur un groupe particulier d'hommes ayant rempli les critères du protocole et ne peuvent pas être généralisés aux femmes ou à d'autres sous-groupes tant que des essais contrôlés et randomisés n'auront pas été réalisés dans ces populations.

BIBLIOGRAPHIE

- National Ambulatory Care Medical Survey: 1997 summary. *Adv Data*. 1999;305:1-28.
- National Depression Manic-Depression Association. *Beyond Diagnosis: A Landmark Survey of Depression and Treatment*. Chicago, Ill: National Depression and Manic-Depressive Association; 2000.
- Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med*

- Care. 1992;30:67-76.
- Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*. 1995;33:67-74.
- Thase ME, Reynolds CF, Glanz LM, et al. Nocturnal penile tumescence in depressed men. *Am J Psychiatry*. 1987;144:89-92.
- Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *CNS Drugs*. 2000;13:321-335.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000;342:1462-1470.
- Harrison W, Rabkin J, Ehrhardt A, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:144-149.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 3):10-21.
- Clayton A, Pradko J, Croft H, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:357-366.
- Bogenschutz MP, Nurnberg HG. Theoretical and methodological issues in psychiatric comorbidity. *Harv Rev Psychiatry*. 2000;8:18-24.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
- Mathew RJ, Weinman ML. Sexual dysfunctions in depression. *Arch Sex Behav*. 1982;11:323-328.
- Rose SP, Glassman AH, Walsh BT, Cullen K. Reversible loss of nocturnal penile tumescence during depression: a preliminary report. *Neuropsychobiology*. 1982;8:284-288.
- Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay J. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med*. 1998;60:458-465.
- Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*. 1999;56:201-208.
- Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry*. 1998;10:145-150.
- Labbate LA, Grimes J, Hines A, Oleschansky MA, Arana GW. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. *J Sex Marital Ther*. 1998;24:3-12.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed. *American Psychiatric Association*. Available at: http://www.psych.org/clin_res/Depression2e_book.cfm. Accessed December 4, 2002.
- Ekselius L, Knorrung L. Effect of sexual function of long term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:154-160.
- Nurnberg H, Lauriello J, Hensley P, Parker L, Keith S. Sildenafil for intragenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:33-35.
- Rosen R, Lane R, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:67-85.
- Nurnberg HG, Geleberg A, Hargreave TB, Harrison WM, Siegel RL, Smith MD. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1926-1928.
- Zajack J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 3):35-43.
- Fava M, Rankin M. Sexual functioning and selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 5):13-16.
- Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1996;8:47-52.
- Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol*. 1998;159:2164-2171.
- Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis*. 1975;160:220-226.
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995;75:191-236.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338:1397-1404.
- Price DE, Boolell M, Gepi-Attee S, Wareham K, Yates P, Gingell JC. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med*. 1998;15:821-825.
- Rendell M, Rajfer J, Wicker P, Smith M. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA*. 1999;281:421-426.
- Price D. Sildenafil citrate (Viagra) efficacy in the treatment of erectile dysfunction in patients with common concomitant conditions: Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999;102:21-23.
- Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy: Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens*. 2001;14:70-73.
- Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. *J Hypertens*. 2000;18:1865-1869.
- Fowler C, Miller J, Sharief M. Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis [abstract]. *Am J Psychiatry*. 2000;157:497.
- Derry FA, Dinsmore WW, Fraser M, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*. 1998;51:1629-1633.
- Giuliano F, Hultling C, El Masry WS, et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1999;46:15-21.
- Hultling C, Giuliano F, Quirk F, Pena B, Mishra A, Smith MD. Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord*. 2000;38:363-370.
- Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, Brendler CB. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:631-634.
- Zippe CG, Jhaveri FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;55:241-245.
- Pelliccia F, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibition on myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(suppl A):339A.
- Scholz M, Strum S. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retroperitoneal prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1999;161:1914-1915.
- Seldman SN, Roose SP, Menza MA, Shabsigh R, Rosen RC. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1623-1630.
- Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom*. 1998;67:328-331.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:851-855.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
- Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterloh I, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-830.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319-326.
- Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: National Institute of Mental Health, US Dept of Health, Education, and Welfare; 1976.
- McCahey CA, Geleberg AJ, Laukes CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:25-40.
- Labbate LA, Lane SB. Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire. *Psychother Psychosom*. 2001;70:221-225.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 16):26-31.
- Tignol JL, Benkert O. Sildenafil citrate effectively treats erectile dysfunction in men who have been successfully treated for depression. Paper presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting, May 5-10, 2001, New Orleans, La.
- Ashton AK, Bennett RG. Sildenafil treatment of serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:194-195.
- Balon R. Fluvoxamine-induced erectile dysfunction responding to sildenafil. *J Sex Marital Ther*. 1998;24:313-317.
- Schaller JL, Behar D. Sildenafil citrate for SSRI-induced sexual side effects. *Am J Psychiatry*. 1999;156:156-157.
- Rothschild AJ. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther*. 2000;22(suppl A):A42-A57.
- Nurnberg HG. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Pract*. 2001;7:92-108.
- Steele TE, Howell EF. Cyproheptadine for imipramine-induced anorgasmia. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:326-327.
- Michelson D, Schmidt M, Lee J, Tepler N. Changes in sexual function during acute and six-month fluoxetine therapy: a prospective assessment. *J Sex Marital Ther*. 2001;27:289-302.
- Nelson EB, Shah VN, Weige JA, Keck PE Jr. A placebo-controlled, crossover trial of granisetron in SRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:469-473.
- Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T. Effect of bupropion on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:268-271.
- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:532-537.
- Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999;21:643-658.
- Clayton AH, McGarvey EL, Warnock JK, et al. Bupropion SR as an antidote to SSRI-induced sexual dysfunction. Paper presented at: New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting; May 30-June 2, 2000; Boca Raton, Fla.
- Baker BO, Hardyck CD, Petrinovich LF. Weak measurements vs strong statistics: an empirical critique of S. S. Stevens's proscriptions on statistics. *Edu Psychol Meas*. 1966;26:291-309.
- Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. 7th ed. Ames: The Iowa State University Press; 1980.
- Dinsmore WW, Hodges M, Hargreaves C, Osterloh IH, Smith MD, Rosen RC. Sildenafil citrate (VIAGRA) in erectile dysfunction: near-normalization in men with broad-spectrum erectile dysfunction compared with age-matched healthy control patients. *Urology*. 1999;53:800-805.