


# L'éjaculation précoce :

actualités dans la physiopathologie, le diagnostic et le traitement.(FMC)



D.H. TALEB-BENDIAB,  
Service d'Urologie,  
CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.

## Résumé

L'éjaculation précoce est un trouble sexuel souvent mal vécu par le couple entraînant une plainte masculine récurrente avec un sentiment d'insatisfaction. Malgré sa forte prévalence et sa longue histoire, l'ambiguïté concernant la définition, l'épidémiologie et la prise en charge de l'éjaculation précoce continue. Elle est caractérisée par des hypothèses physiopathologiques et étiologiques complexes dont la compréhension et la prise en charge ont connu un développement considérable durant les deux dernières décennies. Plusieurs volets thérapeutiques pharmacologiques et comportementaux ont été mis au point pour améliorer et diminuer l'incidence de celle-ci.

### >>> Mots-clés :

Éjaculation précoce, définition, anxiété, sexologie, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

## Introduction

L'éjaculation précoce (EP) est un trouble sexuel qui répond à trois critères <sup>[1]</sup> : une éjaculation rapide, un sentiment de manque de contrôle de celle-ci et une détresse relative à la situation.

Bien que l'éjaculation précoce ait été décrite pour la première fois il y a plus d'un siècle <sup>[2]</sup>, la manière de diagnostiquer le trouble diffère toutefois selon les auteurs et selon le sujet concerné.

L'Association Psychiatrique Américaine (APA) <sup>[3]</sup>, ou l'Association Urologique Américaine (AUA) <sup>[4]</sup>, associent aux facteurs subjectifs certaines conditions propres à la personne.

Non seulement l'éjaculation doit survenir avant que la personne ne le désire mais aussi avant, pendant ou juste après l'intromission.

Bien que l'expression « juste après l'intromission » puisse se prêter à des interprétations plus ou moins laxistes,

## Abstract

Premature ejaculation is a sexual disorder often badly lived by the couple causing a recurring male complaint with a feeling of dissatisfaction. Despite its high prevalence and long history, the ambiguity regarding the definition, epidemiology and management of premature ejaculation are staying until today. It is characterized by complex physiopathological and etiological hypothesis and its management has undergone considerable development during the last two decades. Several pharmacological and behavioural therapeutic components has been developed to diminish the incidence of this pathology.

### >>> Key-words :

Premature ejaculation, definition, anxiety, sexology, selective serotonin reuptake inhibitors.

la formulation invite à considérer une durée maximale de pénétration (incluant le paramètre temps de latence éjaculatoire intra-vaginal minute <sup>[3]</sup>, (IELT) qui varie de 1 à 7 minutes selon les auteurs).

Par ailleurs, les définitions de l'APA et de l'AUA diffèrent l'une de l'autre quant aux critères d'exclusion du diagnostic.

L'APA exclut les problèmes de rapidité éjaculatoire manifestement dus à une affection somatique, une infection urogénitale par exemple, ou à des facteurs pharmacologiques, comme un sevrage aux opiacés.

L'AUA quant à elle ne retient pas ces critères d'exclusion. Elle invite par contre à ne pas considérer comme EP des problèmes de rapidité principalement imputables à un dysfonctionnement sexuel féminin, il s'agit dans ce cas plutôt d'une difficulté qu'aurait la partenaire à atteindre l'orgasme malgré des stimulations « appropriées ».

Le trouble touche environ 2 à 23 % de la population masculine [5], mais les estimations varient énormément en fonction des méthodologies adoptées et des populations considérées.

### Étiopathogénie :

Plusieurs facteurs de risque simples et complexes agissent de façon plus ou moins intriquée dans les mécanismes de l'éjaculation précoce.

#### 1. Facteurs neuro-biologiques :

Certains neuro-médiateurs agissent sur l'éjaculation [1] : on connaît l'implication des voies centrales sérotoninergiques dans le réflexe éjaculatoire [6].

La dysrégulation dans la neurotransmission sérotoninergique centrale est supposée être l'un des facteurs étiologiques sous-jacents à l'éjaculation précoce.

La sérotonine est le neurotransmetteur le plus important dans le contrôle de l'éjaculation et son impact sur l'éjaculation a été démontré dans des modèles animaux et humains.

Plus spécialement, il semble que les produits stimulant les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> retardent l'éjaculation tandis que ceux qui agissent sur les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> l'accélèrent. Les neurones dopaminergiques jouent vraisemblablement aussi un rôle [7], et des recherches ont été menées qui laissent suspecter la participation de certains récepteurs de l'ocytocine [8].

La sensibilité de ces systèmes neurophysiologiques est variable d'un individu à l'autre, en fonction notamment de facteurs génétiques [9].

#### 2. L'apprentissage :

Aujourd'hui, l'idée serait plutôt que l'EP se doit moins à des apprentissages dysfonctionnels spécifiques qu'à un défaut d'apprentissage [1].

En réalité, aucune étude n'est jamais parvenue à démontrer que les hommes avec EP se distinguaient des autres par des circonstances de vie susceptibles de les avoir conditionnés à la vitesse. Ils ne semblent, par exemple, ni plus ni moins que les autres ont dû réaliser leurs premières expériences sexuelles dans des conditions précaires d'intimité.

#### 3. L'anxiété :

L'effet perturbateur de l'anxiété sur une tâche tierce est un phénomène établi [10]. Il semble raisonnable d'élargir le raisonnement aux tâches à caractère sexuel. Il est certes logique d'imputer à l'anxiété un effet accélérateur de l'éjaculation, parce qu'elle provoque une suractivation

du système nerveux orthosympathique, qui est lui-même impliqué dans le réflexe d'émission spermatique [11].

#### 4. Fréquence éjaculatoire :

Une fréquence éjaculatoire insuffisante pouvait réduire les délais d'éjaculation [12].

#### 5. Culture et cognitions :

Les contraintes socio-culturelles, les façons d'aborder le problème interviennent impérativement dans l'approche et l'acceptation du trouble sexuel.

Le prolongement de la pénétration vaginale et du coït n'a pas le même sens selon le ou la partenaire.

La diversité du temps de latence et du coït varie selon les régions et les pays [13].

#### 6. Facteurs biomédicaux :

Certaines endocrinopathies tel que l'hyperthyroïdie, les infections uro-génitales, les dysfonctions érectiles, le sevrage des opiacés ont été incriminés de même que l'obésité, les troubles neurologiques et le sevrage de certains anti-dépresseurs [14].

### Les conséquences de l'éjaculation précoce :

On note une baisse de la confiance en soi et accentuation de l'anxiété avec dégradation de la qualité de vie sexuelle et relationnelle pouvant évoluer au maximum vers la dépression et l'évitement, voire le dégoût de l'acte sexuel [15].

### Traitements :

#### 1. La psychothérapie :

La psychothérapie peut aider les hommes à améliorer leurs compétences sexuelles et leur permettre de contrôler leur éjaculation.

De plus, l'élargissement des connaissances sexuelles d'un homme atteint d'éjaculation précoce peut l'aider à augmenter sa confiance sexuelle et à réduire son anxiété de performance.

Plus important encore, la psychothérapie peut résoudre des problèmes psychologiques et personnels qui peuvent être la cause et/ou le résultat d'une éjaculation prématurée [16].

#### 2. Les traitements comportementaux :

La technique de la pause [17], appelée également « stop-and-start » : dans cette méthode, il est demandé à la partenaire de masturber le patient jusqu'à ce que celui-ci ressente une excitation proche de l'éjaculation.

La stimulation est alors arrêtée (stop) jusqu'à ce que l'excitation ait sensiblement diminué, puis elle est reprise (start) et de nouveau arrêtée avant que ne survienne l'éjaculation. L'opération se répète ainsi à plusieurs reprises avant de permettre à l'homme d'éjaculer. L'exercice est renouvelé régulièrement jusqu'à ce que le patient parvienne à différer son éjaculation.

### 3. Anesthésiques topiques :

L'hypersensibilité du gland du pénis est un autre des facteurs étiologiques proposés dans la physiopathologie de l'éjaculation précoce<sup>[18]</sup>. Par conséquent, l'utilisation d'anesthésiques topiques pour diminuer la sensibilité du gland du pénis était l'une des premières alternatives de traitement pharmacologique pour l'éjaculation précoce<sup>[19]</sup>.

La crème de lidocaïne-prilocaine est l'anesthésique local le plus étudié pour traiter l'éjaculation prématurée. Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a démontré que la crème de lidocaïne-prilocaine à 5% augmentait significativement l'IELT lorsqu'il était appliqué pendant 20 minutes avant les rapports sexuels<sup>[20]</sup>.

Une autre étude contrôlée a montré qu'une combinaison de sildénafil et de crème de lidocaïne-prilocaine est supérieure au placebo, et soit en monothérapie, dans le traitement de l'éjaculation précoce<sup>[21]</sup>.

Un spray contenant de la lidocaïne/prilocaine récemment développé a montré une augmentation de 6,3 fois de l'IELT et une amélioration des mesures de contrôle et de satisfaction sexuelle rapportées par les patients<sup>[22]</sup>.

Un autre agent anesthésique topique développé pour l'éjaculation précoce est la crème SS, qui est faite à partir des extraits de neuf herbes<sup>[23]</sup>. Une étude bien contrôlée a montré que la SS-crème augmentait l'IELT de 1,37 à 10,92 minutes et que 82% des patients rapportaient une satisfaction sexuelle améliorée<sup>[24]</sup>.

Les effets secondaires fréquemment rapportés comprennent l'hypoanesthésie pénienne et le transfert à la partenaire, entraînant un engourdissement vaginal et une anorgasmie féminine secondaire, à moins qu'un préservatif ne soit utilisé.

### 4. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

L'introduction d'antidépresseurs tricycliques et d'ISRS pour le traitement de l'éjaculation précoce a révolutionné notre compréhension de ce problème et complètement modifié sa gestion.

Ces médicaments bloquent la recapture axonale de la sérotonine par la fente synaptique et augmentent la

neurotransmission 5-HT grâce à une stimulation accrue des récepteurs 5-HT de la membrane post-synaptique. Aujourd'hui, la plupart des patients atteints d'éjaculation précoce sont traités avec des ISRS à la demande (dapoxétine), ou avec des doses quotidiennes de paroxétine, de clomipramine, de sertraline, de fluoxétine ou de citalopram<sup>[25]</sup>.

Un traitement quotidien - par la paroxétine 10-40 mg, la clomipramine 12,5-50 mg, la sertraline 50-200 mg, la fluoxétine 20-40 mg et le citalopram 20-40 mg - est généralement efficace pour retarder l'éjaculation.

Parmi ces agents, la paroxétine semble exercer le retard le plus prononcé de l'éjaculation, augmentant l'IELT d'environ 8,8 fois par rapport à la ligne de base<sup>[26]</sup>. Une amélioration de l'IELT peut survenir dans les 5 à 10 jours suivant le début du traitement, mais un minimum de 2 à 3 semaines est nécessaire pour observer l'effet thérapeutique maximal.

Les effets secondaires rapportés sont généralement mineurs, peuvent commencer au cours de la première semaine de traitement et peuvent disparaître graduellement dans les 2-3 semaines<sup>[27]</sup>.

Ces effets secondaires incluent la fatigue, le bâillement, la nausée légère, la diarrhée, l'insomnie et la constipation. La baisse du désir et la dysfonction érectile sont également rapportés<sup>[28]</sup>.

Il convient de noter que les ISRS doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'éjaculation précoce qui désirent la fertilité, car ces médicaments sont associés à une altération des paramètres du sperme<sup>[29]</sup>.

Les patients avec EP peuvent ne pas adhérer au traitement d'ISRS pour des raisons diverses en particulier leur propriétés anti-dépressives.

La dapoxétine est un ISRS à action rapide avec une courte demi-vie qui a été le premier médicament oral approuvé pour le traitement de l'éjaculation précoce. Son profil pharmacocinétique permet son utilisation à la demande.

Dans plusieurs études bien contrôlées, la dapoxétine 30 mg ou 60 mg (prise 1 à 2 heures avant le rapport sexuel) augmente les IELT 2,5 et 3,0 fois et améliore les mesures de résultats rapportées par les patients<sup>[30]</sup>.

Les effets secondaires liés au traitement étaient rares, dépendants de la dose et comprenaient des nausées, de la diarrhée, des maux de tête et des étourdissements.

L'utilisation d'antidépresseurs n'est pas sans risques. Bien que le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adolescents souffrant de troubles dépressifs et/ou anxieux

augmente légèrement avec le traitement par ISRS <sup>[31]</sup>, un tel risque n'a pas été détecté dans les études ISRS chez les hommes adultes ayant une éjaculation précoce <sup>[32]</sup>. Cependant, les médecins doivent être conscients de ce risque tout en prescrivant des antidépresseurs aux patients atteints d'éjaculation précoce.

### 5. Le tramadol :

C'est un analgésique opioïde à action centrale, et plusieurs études ont démontré qu'il peut augmenter l'IELT lorsqu'il est administré quotidiennement ou à la demande <sup>[33]</sup>. Plusieurs études cliniques bien contrôlées ont confirmé que le traitement au tramadol à 25-100mg entraîne une augmentation de 2,4 à 12,6 fois de l'IELT par rapport au départ <sup>[34]</sup>.

Bien que le tramadol puisse être considéré comme une option efficace pour le traitement de l'éjaculation précoce, le risque de dépendance et ses effets secondaires limitent son utilisation répandue. La somnolence, le prurit, les vertiges, la sécheresse de la bouche, les nausées et les vomissements sont des effets indésirables fréquemment observés avec l'utilisation du tramadol, dont la gravité dépendait de la dose <sup>[35]</sup>.

Plus important encore, la combinaison du tramadol avec un ISRS peut entraîner un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel, ce médicament ne doit donc être utilisé qu'avec prudence chez certains patients <sup>[36]</sup>.

### 6. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :

Bien que l'efficacité des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 dans le traitement de l'éjaculation précoce ait été étudiée par plusieurs auteurs <sup>[37]</sup>, ils jouent également un rôle limité dans la prise en charge de l'éjaculation précoce chez les hommes atteints de dysfonction érectile comorbide.

Les hommes qui se sont habitués à éjaculer rapidement en raison d'une érection insuffisante peuvent avoir une amélioration de leur éjaculation précoce sous traitement par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

### 7. Autres médicaments et traitements :

La dopamine et l'ocytocine semblent avoir un effet stimulant sur l'éjaculation <sup>[38]</sup>. Lorsqu'elle a été administrée dans les ventricules cérébraux de rats mâles, l'ocytocine s'est avérée réduire la latence de l'éjaculation et la période réfractaire post-éjaculatoire <sup>[39]</sup>.

Une étude récente a démontré qu'un antagoniste de l'ocytocine non peptidique hautement sélectif peut inhiber l'éjaculation lorsqu'il est administré à la fois en périphérie et au centre <sup>[38]</sup>, ce qui peut être une alternative

prometteuse pour le traitement de l'éjaculation précoce. Cependant, de futurs essais humains bien conçus sont nécessaires pour confirmer que les récepteurs d'ocytocine sont des cibles futures pour la pharmacothérapie de l'éjaculation précoce.

Différentes alternatives de traitement ont été introduites pour le traitement de l'éjaculation précoce.

Dans un essai randomisé contre placebo, il a été démontré que le traitement par acupuncture retardait efficacement l'éjaculation, comparativement au placebo <sup>[40]</sup>. Cependant, les auteurs ont également noté que l'acupuncture était moins efficace que le traitement paroxétine quotidien. Plusieurs autres auteurs ont étudié l'impact de l'ablation et de la modulation du nerf pénien dorsal <sup>[41]</sup>.

Récemment, des études <sup>[42]</sup> ont évalué le rôle de l'ablation par radiofréquence pulsée percutanée des nerfs péniens dorsaux bilatéraux dans le traitement de l'éjaculation précoce.

De même, ils ont noté que l'IELT moyen était significativement augmenté chez les hommes ayant une éjaculation précoce. En dépit de ces résultats prometteurs, la nature invasive et irréversible de ces procédures doit être considérée avant de recommander ces modalités aux patients en éjaculation précoce, et d'autres essais cliniques sont nécessaires pour évaluer leur innocuité et leur efficacité à long terme.

### Conclusion :

L'éjaculation précoce reste donc un trouble sexuel complexe dont la compréhension de sa pathogénie et sa prise en charge est riche et multifactorielle.

L'élaboration de lignes directrices ou de guidelines est un processus évolutif qui examine continuellement les données et intègre les meilleurs résultats des recherches dans le domaine.

La recherche en cours mènera probablement à une compréhension plus complète de la physiopathologie ainsi que de nouveaux traitements efficaces et sans dangers pour l'éjaculation précoce.

Par conséquent, il est fortement recommandé que ces directives soient réévaluées et mises à jour par les sociétés savantes.

### Date de soumission :

06 Juillet 2018.

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références :

1. Kempeneers P, Andrienne R, Lequeux A, Blairy S. L'éjaculation précoce : une revue de questions. RFCC – Juillet 2014 – Vol. XIX – n°2 – p.35-60
2. Gross S. Practical treatise on impotence and sterility and allied disorders of the male sexual organs. Edinburg: YJ Pentland; 1887.
3. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. Montague, D.K., Jarow, J., Broderick, G.A., Dmochowski, R.R., Heaton, J.P.W., Lue, T.F. et al. (2004). AUA (American Urological Association) guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *Journal of Urology*, 172, 290.
5. Porst, H., Montorsi, F., Rosen, R.C., Gaynor, L., Grupe, S., & Alexander, J. (2007). The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional helpseeking. *European Urology*, 51, 816-24.
6. Waldinger, M.D. (2013a). Pathophysiology of lifelong premature ejaculation. In E. Jannini, C.G. McMahon & M.D. Waldinger (Eds.), *Premature ejaculation. From etiology to diagnosis and treatment* (pp. 71-80). Milan: Springer.
7. Santtila, P., Jern, P., Westberg, L., Walum, H., Pedersen, C.T., Eriksson, E., & Sandnabba, N.K. (2010). The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*, 7, 1538-46.
8. Jern, P., Westberg, L., Johansson, A., Corander, J., Sandnabba, N.K., & Santtila, P. (2012). Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *British Journal of Urology International*, 2012 Aug 9. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11419.x.
9. Jern, P., Santtila, P., Witting, K., Alanko, K., Harlaar, N., Johansson, A., von der Pahlen, B., Varjonen, M., Vikström, N., Algars, M. & Sandnabba, K. (2007). Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population based sample of Finnish twins. *The Journal of Sexual Medicine*, 4, 6, 1739-1749.
10. Derakshan, N., & Eysenck, M.W. (2009). Anxiety, processing efficiency, and cognitive performance: New developments from attentional control theory. *European Psychologist*, 14, 2, 168-76.
11. Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford: Stanford University Press.
12. Palmieri, A., Imbimbo, C., Longo, N., Fusco, F., Verze, P., Maletta, A., Creta, M. & Mirono, V. (2012). Ejaculatory abstinence influences intravaginal ejaculatory latency time: results from a prospective randomized trial. *Urologia Internationalis*, 88,4, 459-62.
13. Montorsi, F. (2005). Prevalence of premature ejaculation: a global and regional perspective. *Journal of Sexual Medicine*, S2, 96-102.
14. Buvat, J. (2011). Pathophysiology of premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*, 8 (Suppl 4), 316-27.
15. Symonds, T., Roblin, D., Hart, K., & Althof, S. (2003). How does premature ejaculation impact a man's life? *Journal of Sex and Marital Therapy*, 29, 5, 361-70.
16. Althof S. Treatment of Rapid Ejaculation: Psychotherapy, Pharmacotherapy, and Combined Therapy. In: Leiblum S, editor. *Principles and Practice of Sex Therapy*. 4th. New York: Guilford Press; 2007. pp. 212-40.
17. Semans, J.H. (1956). Premature ejaculation: A new approach. *Southern Medical Journal*, 49,353-8.
18. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol*. 1997; 158:451-5. doi: 10.1097/00005392-199708000-00031. [PubMed] [Cross Ref]
19. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *JUrol*. 1943; 50:374-79.
20. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002; 34:356-9. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00511.x. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446864>
21. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urol*. 2006; 67:388-91. doi: 10.1016/j.urol.2005.09.002. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446877>
22. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wylie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wylie M. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int*. 2007; 99:369-75. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06583.x. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446926>
23. Morales A, Barada J, Wylie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int*. 2007; 100:493-501. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07051.x. [PubMed] [Cross Ref]
24. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Rha KH, Choi Y, Kim DK. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urol*. 2000; 55:257-61. doi: 10.1016/S0090-4295(99)00415-X. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446928>
25. Waldinger M, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res*. 1998; 92:111-8. doi: 10.1016/S0166-4328(97)00183-6. [PubMed] [Cross Ref]
26. Waldinger M, Zwinderman A, Schweitzer D, Oliver B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and meta analysis. *Int J Impot Res*. 2004; 16:369-81. doi: 10.1038/sj.ijir.3901172. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446935>
27. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res*. 2002;14: S19.
28. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007; 67:547-68. doi: 10.2165/00003495-200767040-00005. [PubMed] [Cross Ref]
29. Koyuncu H, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Hellstrom WJ. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2012; 24:171-3. doi: 10.1038/ijir.2012.12. [PubMed] [Cross Ref]
30. Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med*. 2010; 7:2231-42. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01820.x. [PubMed] [Cross Ref]
31. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:790-92. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.790. [PubMed] [Cross Ref]
32. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Porst H. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med*. 2011; 8:524-39. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02097.x. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446933>
33. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26:27-31. doi: 10.1097/01.jcp.0000195110.79027.3f. [PubMed] [Cross Ref]
34. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV, Tramadol ODTSG. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol*. 2012; 61:736-43. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.039. [PubMed] [Cross Ref]
35. Eassa BI, El-Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl*. 2013; 15:138-42. doi: 10.1038/aja.2012.96. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
36. Selahittin Çayan , Ege Can Şerefoglu. Advances in treating premature ejaculation. 2014; 6: 55. Published online 2014 Jul 8. doi: 10.12703/P6-55 PMID: PMC4108949 PMID: 25184045
37. Jannini EA, McMahon C, Chen J, Aversa A, Perelman M. The controversial role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2011; 8:2135-43. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02401.x. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/13382996>
38. Clement P, Bernabe J, Compagnie S, Alexandre L, McCallum S, Giuliano F. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol*. 2013; 169:1477-85. doi: 10.1111/bph.12198. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718100517>
39. Arletti R, Bazzani C, Castelli M, Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav*. 1985; 19:14-20. doi: 10.1016/0018-506X(85)90002-9. [PubMed] [Cross Ref]
40. Sunay D, Sunay M, Aydoğmuş Y, Bağbancı S, Arslan H, Karabulut A, Emir L. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*. 2011; 59:765-71. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.019. [PubMed] [Cross Ref]
41. David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24:214-9. doi: 10.1016/j.jvir.2012.09.015. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446907>
42. Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, Dayanc M. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *J Androl*. 2010; 31:126-30. doi: 10.2164/jandrol.108.007344. [PubMed] [Cross Ref] <http://f1000.com/prime/718446906>