

**ACTUALITES 2009 DU TRAITEMENT PAR LA
TESTOSTERONE DU DESIR SEXUEL HYPOACTIF
CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE**

Jacques Buvat, CETPARP, Lille, France

jacques@buvat.org

3^{èmes} Rencontres de Gynéco-Sexologie

« Androgènes chez la femme: Effets systémiques »

Versailles 14-15 Mars 2009

**La testostérone transdermique (patches)
associée à un traitement oestrogénique substitutif
améliore la fonction sexuelle des femmes
ovariectomisées avec Désir Sexuel Hypoactif
qui en souffrent**

***(Intimate SM1, Buster et al, Obstet Gynecol 2005,
Intimate SM2, Simon et al JCEM 2005)***

Efficacy of Transdermal Testosterone Treatment in oophorectomized women with HSDD and sexual distress, also taking estrogens *(Kingsberg 2007)*

- ❖ **Results of Procter & Gamble INTIMATE 1 & 2 studies**
- ❖ **Respectively 562 and 532 women, mean age 49 (26-70)**
- ❖ **Bilateral oophorectomy and hysterectomy**
- ❖ **8 weeks run in period**
- ❖ **24 weeks double blind placebo controlled period**
- ❖ **Twice-weekly patches releasing 300 µg testost./day**
- ❖ **All women on concomittant estrogen therapy**

Evaluation des effets de la testostérone dans les études INTIMATE SM 1 et 2 (2)

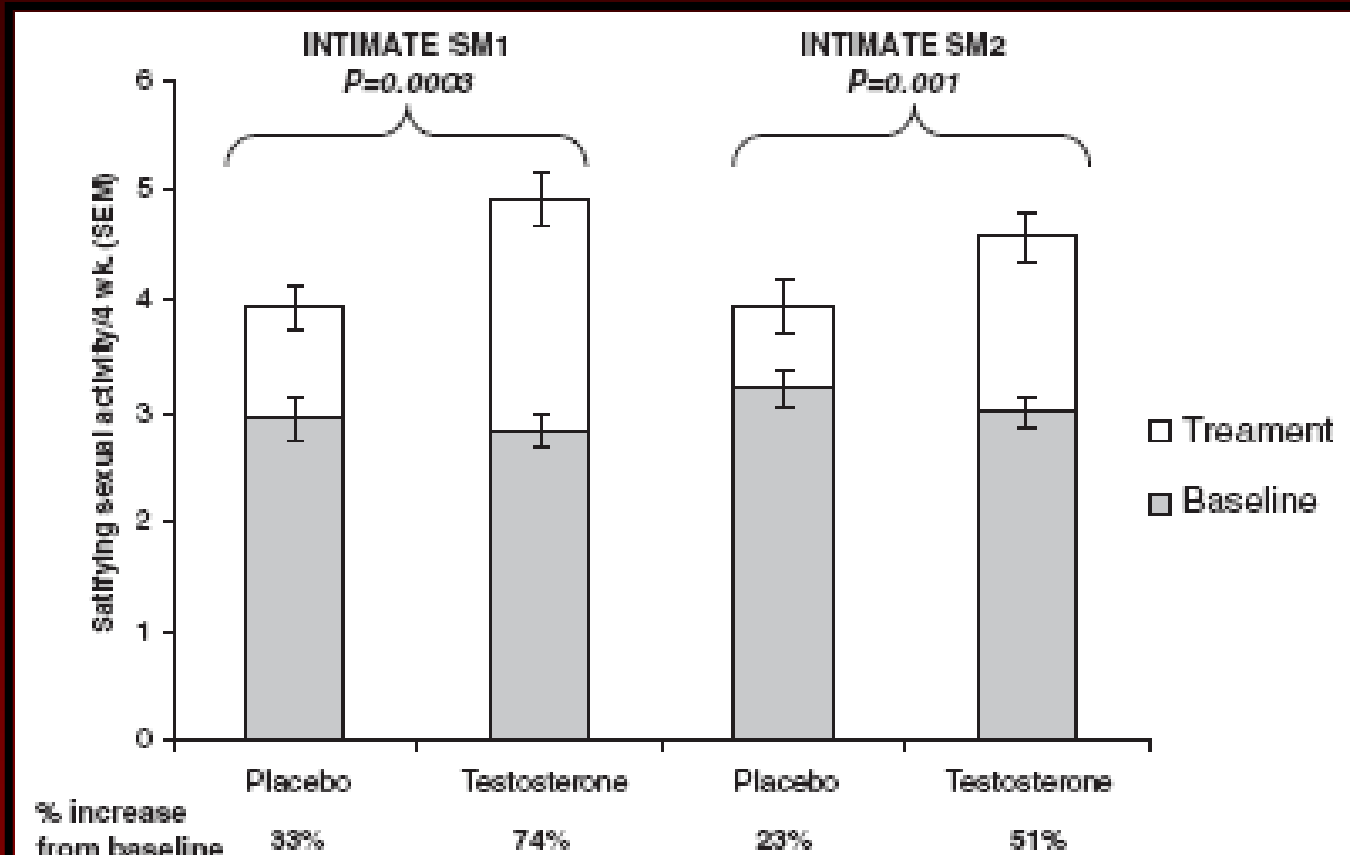
□ Critère principal d'efficacité:

- ↑ fréquence activité sexuelle satisfaisante par 4 semaines (Sexual Activity Log: journal tenu quotidiennement)

□ Critères secondaires d'efficacité:

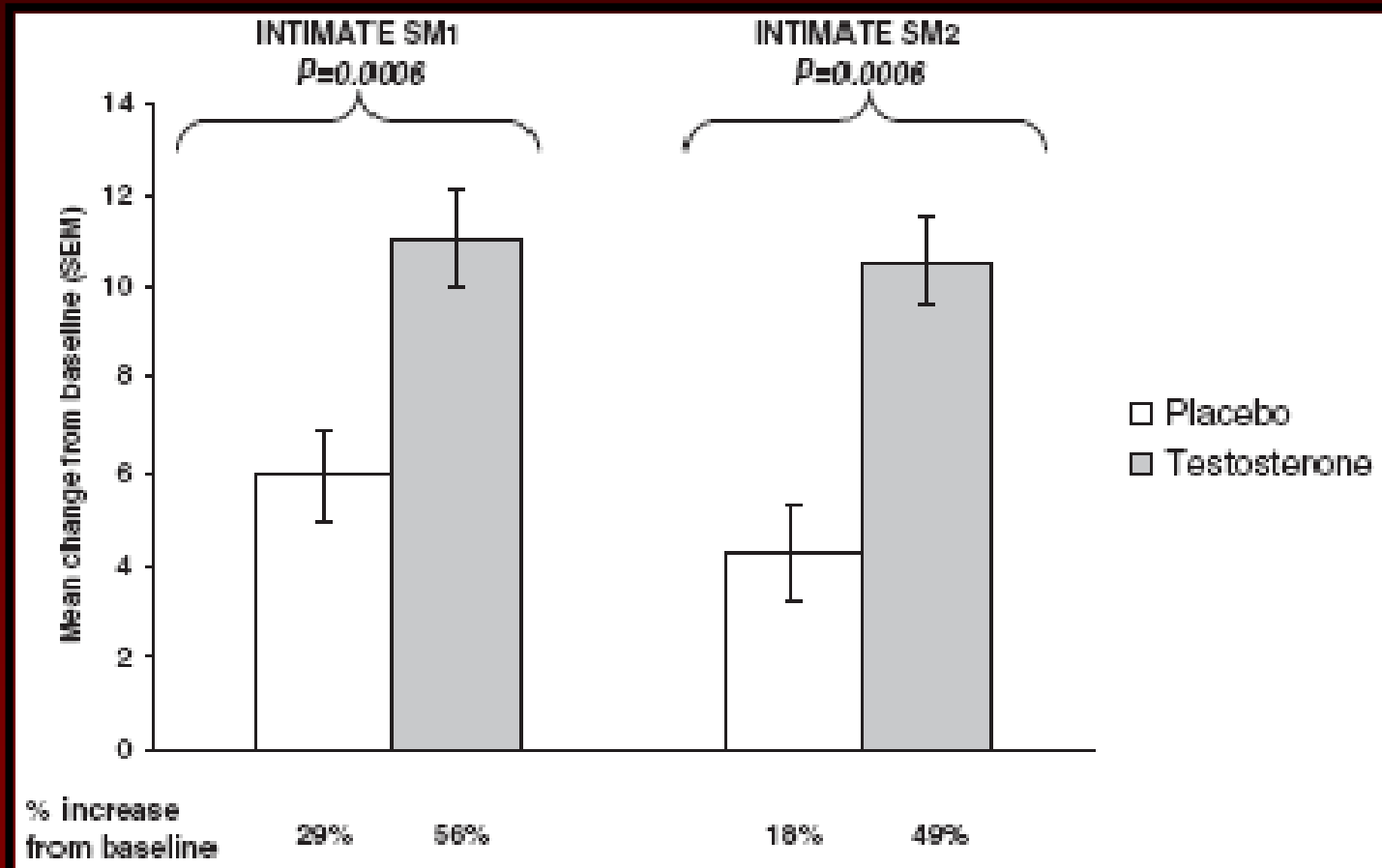
- Modifications des scores de chacun des 7 domaines du Profile of Female Sexual Function: désir, plaisir, excitation, orgasme, réponse, préoccupations et image de soi sexuelles
- Diminution du score de souffrance psychologique mesurée par le Personal Distress Scale (7 questions)

Increase in total satisfying sexual activity at 24 weeks



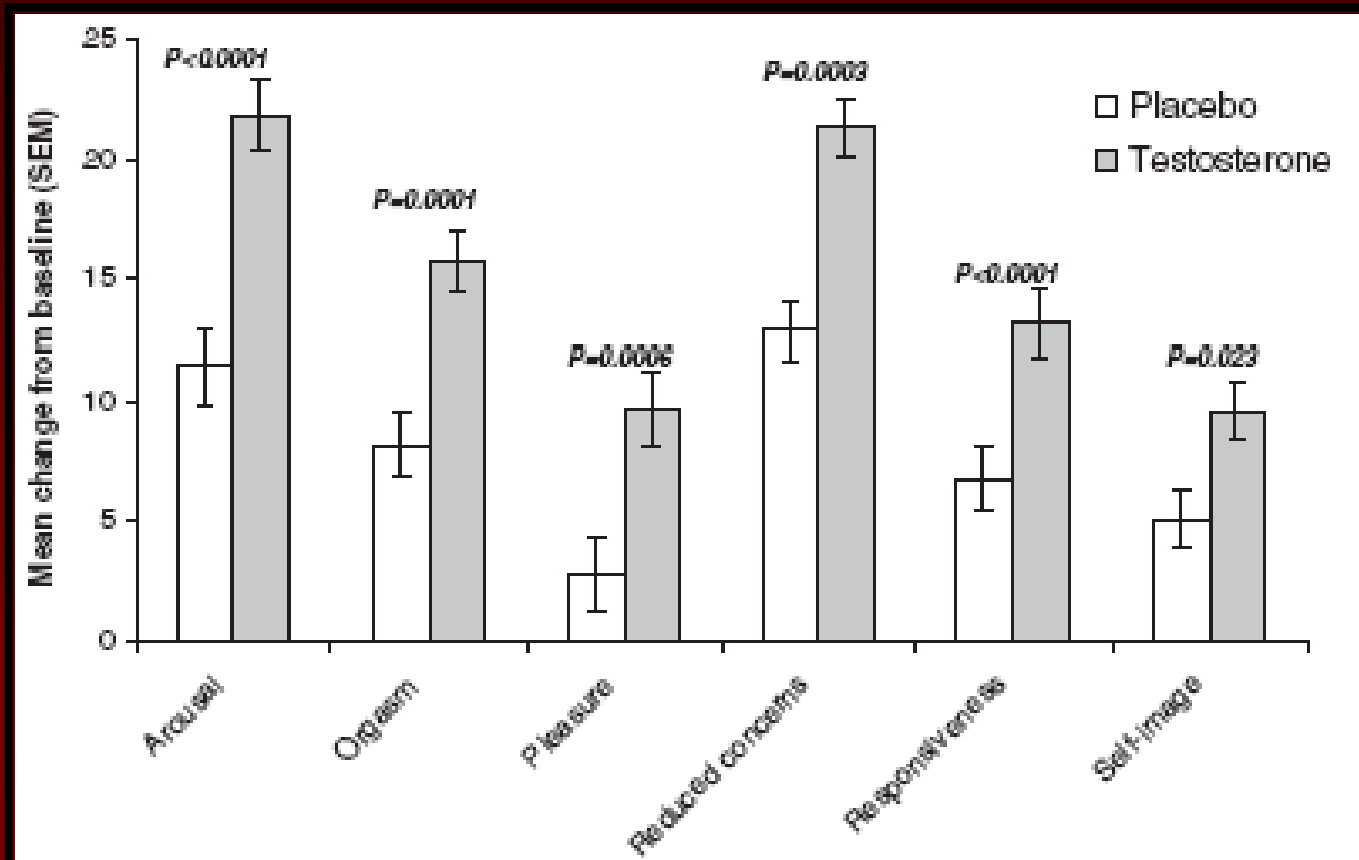
The increase was significantly higher on testosterone patches, though by only 1 more satisfying event / 4 weeks in average

Increase in desire at 24 weeks, measured with the « Profile of Female Sexual Function »



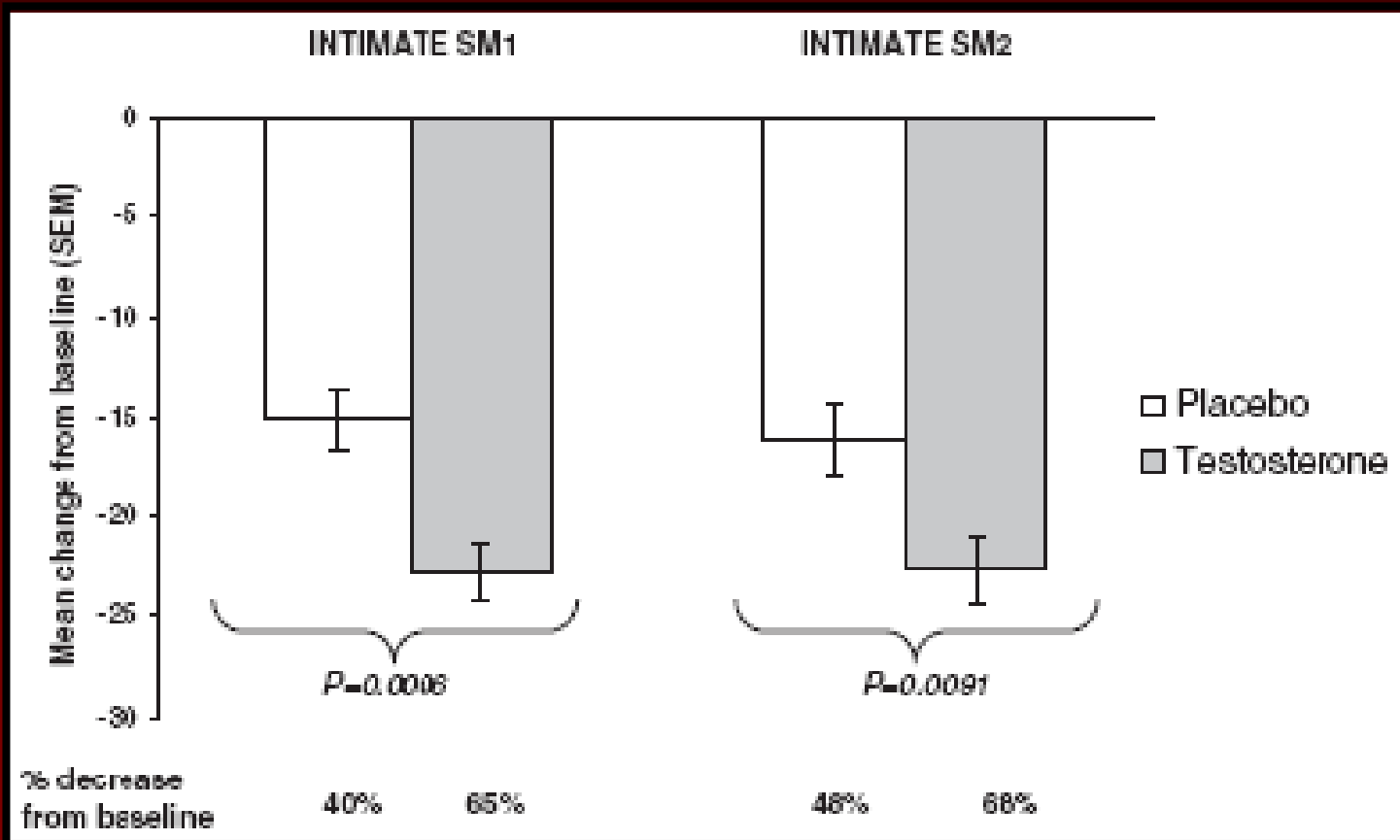
In average increase by 50% on testosterone with respect to baseline

Improvement in the other domains of the « Profile of Female Sexual Function »



At 24 weeks arousal, orgasm, pleasure, responsiveness as well as concerns related to sexual dysfunction and self image were all significantly improved

Decreased distress at 24 weeks, measured on the « Personal Distress Scale »



Distress was reduced by 2/3 on TD testosterone, significantly more than on placebo

Conclusions des études INTIMATE SM 1 et 2 (femmes ovariectomisées, sous estrogènes)

- ❑ **↑ significative nb épisodes activité sexuelle satisfaisante sous testostérone + 2.1/ départ et + 1.1 /placebo /4 sem**
- ❑ **Amélioration significative de tous les domaines mesurés par le Profile of Female Sexual Function, y compris le désir**
- ❑ **↓ significative de la souffrance psychologique liée à la sexualité**
- ❑ **Bonne tolérance dans la limite de ces 24 semaines**
 - **Réactions cutanées (30-40%)**
 - **Effets androgéniques numériquement + fréquents sous Testost dans Intimate 2 mais pas Intimate 1**

Quelle est la signification clinique, l'impact du traitement dans la «vie réelle», de ces bénéfices « statistiquement significatifs »?

What is the clinical relevance of the benefits associated with TDT in oophorectomized women with HSDD? *(Kingsberg et al, JSM 2007)*

- ❑ A la fin des études INTIMATE SM 1 et 2, avant la levée de l'aveugle, 132 femmes (12%) ont été interrogées:
- ❑ « dans l'ensemble, diriez-vous que vous avez tiré un bénéfice significatif des patchs à l'étude? »
- ❑ Les femmes ayant répondu positivement ont été comparées à celles ayant répondu négativement en ce qui concerne tous les paramètres sexuels étudiés

What is the clinical relevance of the benefits associated with TDT in oophorectomized women with HSDD? *(Kingsberg et al 2007, 132 women representative of the oophorectomized women having completed the INTIMATE studies)*

Proportions of women reporting a meaningful benefit	placebo n = 68	testosterone n = 64	p value
Overall meaningful benefit	21 (31%)	33 (52%)	< 0.05
Meaningful increase in sexual activity	21 (31%)	35 (55%)	< 0.02
Meaningful increase in sexual desire	23 (34%)	34 (53%)	< 0.05
Treatment met expectations	18 (37%)	30 (47%)	< 0.05

What is the clinical relevance of the benefits associated with TDT in post-menopausal women with HSDD? *(Kingsberg et al 2007, 132 women representative of the oophorectomized women having completed the INTIMATE studies)*

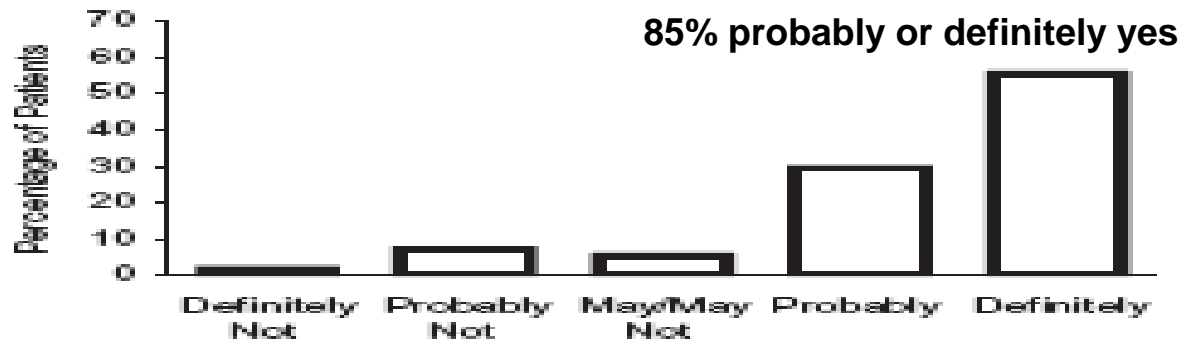
Mean changes from baseline in efficacy parameters according to meaningful benefit	Experienced a meaningful benefit 52% of w on test.	Did not experience such a benefit	P value
Frequency of satisfying sexual activities / 4 weeks	+ 4.4	+ 0.5	< 0.001
Sexual desire score	+ 21	+2.9	< 0.001
Personal distress score	- 36.5	- 8.8	< 0.001

Conclusions de cette évaluation de la signification clinique du bénéfice lié au traitement

- ❑ 52% des femmes ovariectomisées traitées par T et E2 éprouvent un bénéfice clinique significatif
- ❑ Cette proportion est significativement plus importante que chez les femmes sous placebo, bien qu'il existe un effet placebo marqué en ce domaine
- ❑ Ces femmes éprouvant un bénéfice significatif ont une \uparrow conséquente de la fréquence des actes sexuels satisfaisants (+ 1.1 par semaine, contre seulement + 0.12 chez les femmes non répondeuses)
- ❑ Le bénéfice est également considérablement plus important au niveau des autres paramètres sexuels, et de la \downarrow de la souffrance psychologique

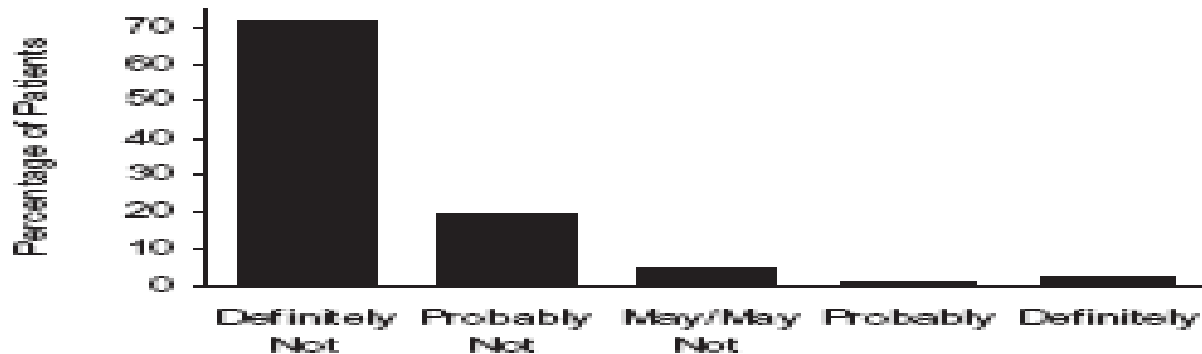
Seriez vous intéressée à poursuivre le traitement si ce produit était disponible??

Clinical Relevance of Testosterone Effects



Women reporting an overall benefit

90% probably or definitely no



Women reporting no overall benefit

Définition d'un seuil d'amélioration des principaux critères d'évaluation permettant de caractériser les répondeuses, qui estiment bénéficier d'une amélioration significative

DeRogatis et al, J Sex Med 2009, 6: 175

**Concept de
« Minimal Clinically Important Difference »
ou MID**

Objectif

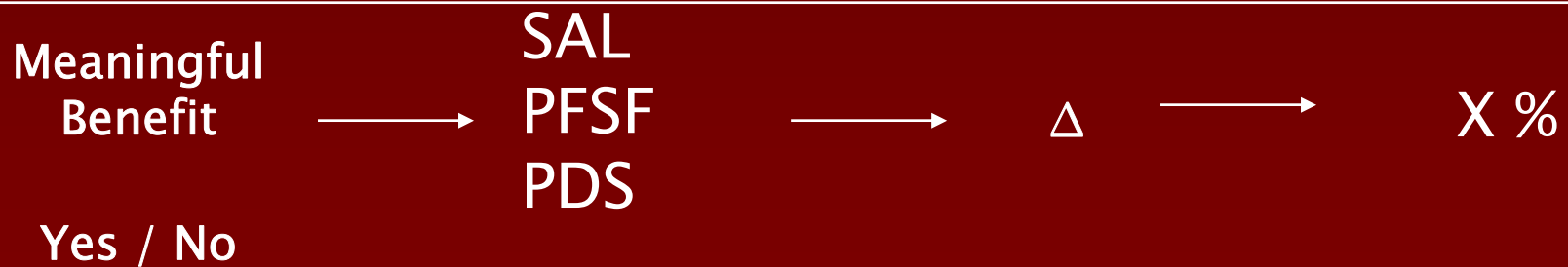
- L'objectif principal était de déterminer les “Minimal Clinically Important Differences (MCIDs)” c'est à dire les changements minimum, le seuil de réponse à partir duquel on pouvait parler de bénéfice significatif à partir des scores:
 - d'activité sexuelle satisfaisante,
 - de désir
 - et de souffrance psychologique

- Ces seuils pouvant permettre de définir un seuil de réponse au traitement utilisable pour évaluer en pratique clinique le succès du traitement des femmes avec DSHA

Methodologie: Analyse ROC et Ancrage

Which score discriminates best women who had a meaningful benefit?

Derogatis et al 2009



Anchoring

Clinical Relevance Results



Meaningful Benefit
Yes
Test. Plac.
52 % vs. 31 %
p = 0.025
N = 132

Satisfying Sexual Activity
 Desire
 Distress

$\Delta > 1^*$ → **TTP PL**
SAL → **44 vs. 30 %**

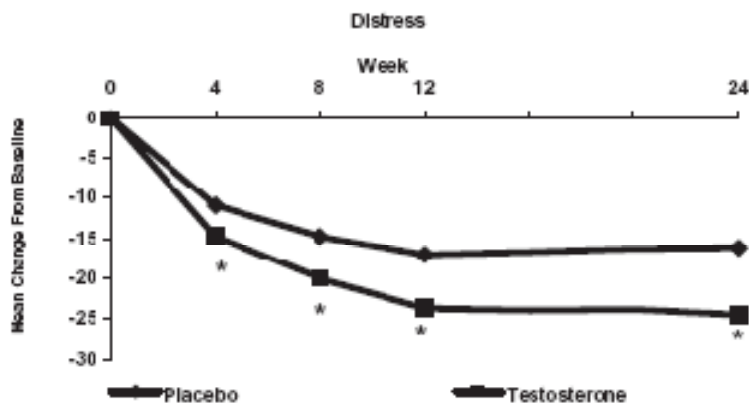
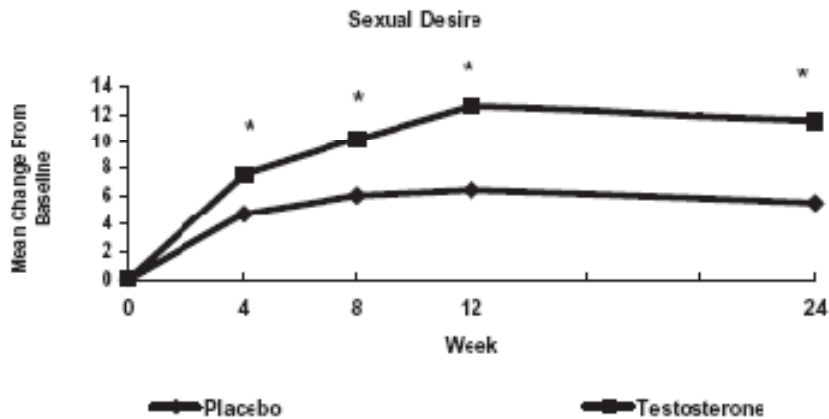
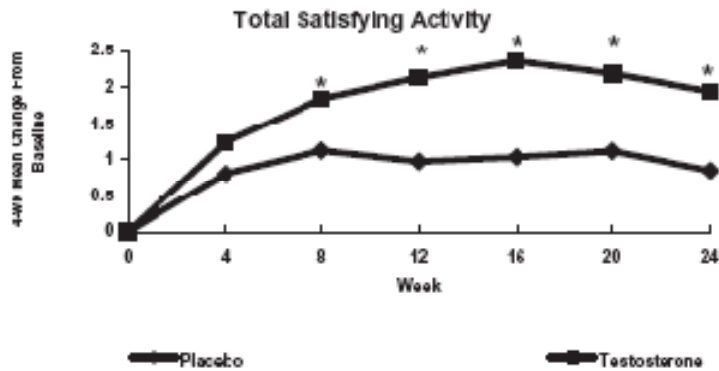
$\Delta \geq 8.9$ → **50 vs. 34 %**
PFSF

$\Delta \leq -20$ → **51 vs. 39 %**
PDS

All p < 0.012
N = 1095

*SSA/4weeks

Délai d'apparition des effets sur la fréquence de l'activité sexuelle satisfaisante, le désir sexuel et la souffrance



- Début d'amélioration: 4 à 8 semaines
- Effet maximum après 3 à 6 mois
- Les femmes peuvent juger à ce stade si elles éprouvent un bénéfice cliniquement signif. du traitement.

**La testostérone transdermique associée à un
traitement oestrogénique substitutif
améliore aussi le désir sexuel hypoactif
des femmes ménopausées naturellement
qui en souffrent**

(Intimate NM1, Shifren et al, Menopause, 2006)

Patches de testostérone chez les femmes avec ménopause naturelle: principaux critères

□ Critère d'inclusion:

- Femmes ménopausées de 40-70 ans, au moins 1 ovaire
- Dernières règles ≥ 1 an, si hystérectomie FSH > 30
- **Sous œstrogène oral à dose stable ≥ 3 mois (\pm progest)**
- Désir Sexuel Hypoactif selon Questionnaire 5 items
- Souffrance psychologique en rapport
- Relation de couple stable ≥ 1 an
- **Partenaire sexuellement fonct, cohabitation $\geq 50\%$ temps**

□ Critères d'exclusion:

- Traitement androgénique depuis < 3 mois (7 si implant)
- Dyspareunie importante non améliorée par oestrogènes
- Médicament à impact sexuel
- Pathol. médicale ou psychiat. sévère, ATCD K génital ou sein

Patchs de testostérone chez les femmes avec ménopause naturelle: méthodologie

- ❖ Patchs contenant 300 µg de testostérone ou placebo
- ❖ Double aveugle
- ❖ 8 semaines d'observation sans traitement
- ❖ Puis 24 semaines de traitement
- ❖ Evaluation toutes les 4 semaines
 - Sexual Activity Log
 - Profile of Female Sexual Function
 - Personal Distress Scale
 - Pilosité: Echelle Lorenzo, Acné: Score Palatsi
 - Testostérone totale (RIA)
 - Testostérone libre (dialyse équilibre)
 - Testostérone biodisponible (précipitation SHBG par sulfate d'ammonium)

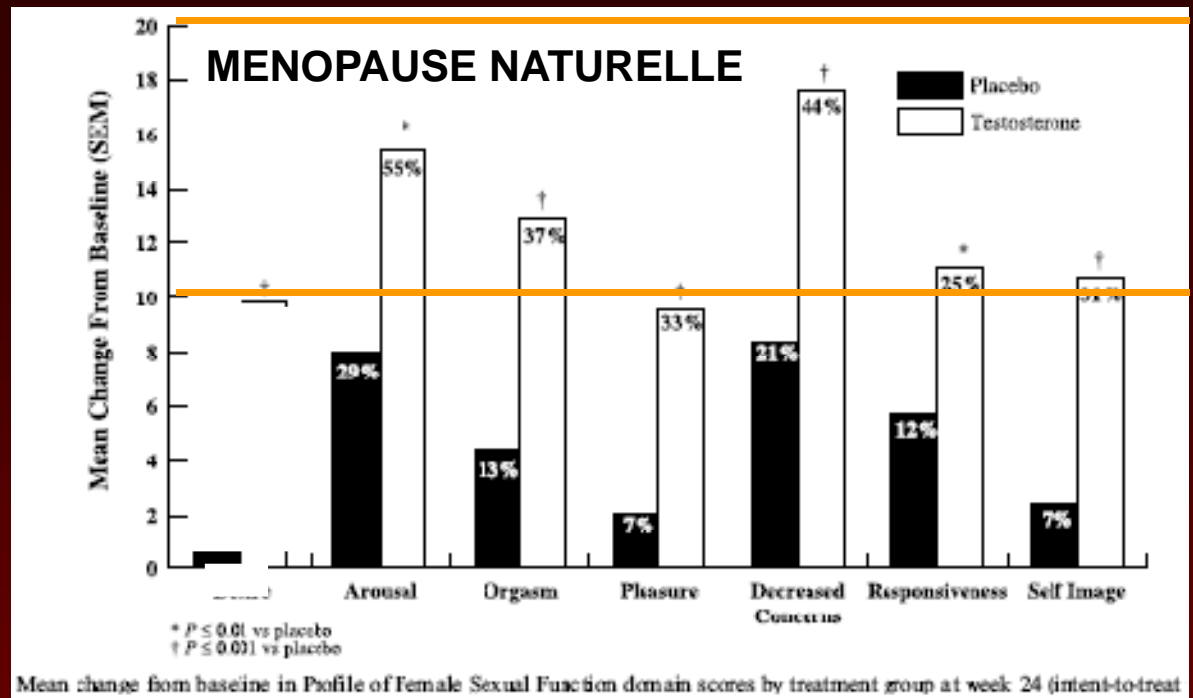
Effets du patch à 300 µg de testostérone sur la fréquence / 4 sem. d'actes sexuels satisfaisants chez des femmes avec DSHA et ménopause naturelle (Shifren 2006) ou chirurgicale (Kingsberg 2007)

SEXUAL ACTIVITY LOG	PLACEBO n=269	TESTOST. n=270	DIFFERENCE TEST - PLAC	p
Evolution de la fréquence par rapport au niveau base				
Ménopause naturelle INTIMATE NM1 SHBG <160nmol/l	+ 0.5 +19%	+ 2.1 +78%	1.6	<0.0001
Ménopause chirurgicale INTIMATE SM 1	+ 0.98 +33%	+ 2.1 +74%	1.11	0.0003
Ménopause chirurgicale INTIMATE SM 2	+ 0.73 +23%	+ 1.56 + 51%	1.15	0.001

Toutes les femmes sous oestrogènes ± progestatif

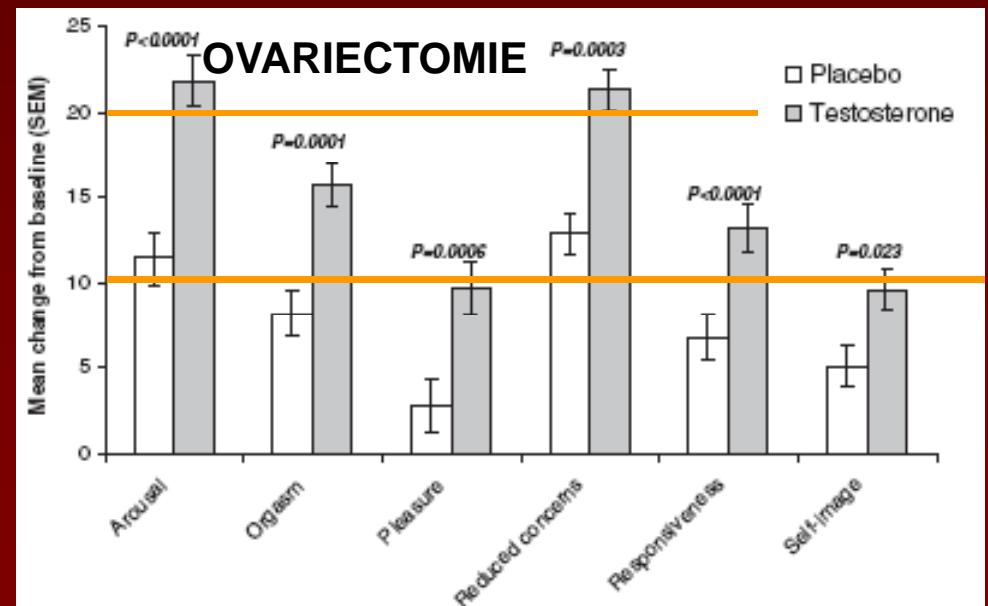
Effets du patch à 300 µg de testostérone sur la fonction sexuelle de femmes avec ménopause naturelle et Désir Sexuel Hypoactif (*Shifren et al 2006*)

Evolution du paramètre par rapport au niveau de base	PLACEBO n=269	TESTOST. n=270	DIFFERENCE TEST - PLAC	p
SEXUAL ACTIVITY LOG				
Tous les actes sexuels	- 0.10 - 2%	+ 1.04 +22%	1.15	0.0017
Actes sexuels satisfaisants	+ 0.54 +19%	+ 1.92 +73%	1.38	<0.0001
Orgasmes	+ 0.51 +21%	+ 1.62 + 69%	1.15	0.0015
PROFILE FEMALE SEX FUNCTION Score du domaine du désir sexuel	+ 4 + 20%	+9.8 + 48%	5.8	0.0001
PERSONAL DISTRESS SCALE score de souffrance psychologique	- 11.4 - 28%	- 20.5 - 52%	- 9	0.0001



Mean change from baseline in Profile of Female Sexual Function domain scores by treatment group at week 24 (intent-to-treat)

Effets du patch à 300 µg de testostérone sur le PFSF des femmes avec Désir Sexuel Hypoactif, et ménopause naturelle, ou chirurgicale



Recherche de corrélations entre taux de testostérone et paramètres sexuels (NM1)

- A 24 semaines corrélations modestes mais statistiquement significatives entre:
 - l'amélioration de chacun des paramètres d'efficacité évalués
 - et l'augmentation du taux de chaque hormone mesurée
 - Testosterone totale
 - Testosterone libre
 - Testosterone biodisponible
 - Coefficients corrélation (Spearman):
 - 0.1 à 0.23 pour paramètres du Sexual Activity Log et du Profile of Female Sexual Function
 - - 0.15 à - 0.16 pour Distress Score

Shifren et al 2006

Tolérance des patchs à 300 µg de testosterone chez les femmes avec ménopause naturelle et Désir Sexuel Hypoactif (Shifren et al 2006)

Différences non statistiquement significatives

TABLE 4. Summary of adverse events^a

	Placebo (n = 273), n (%)	Testosterone (n = 276), n (%)
Any adverse event	199 (72.9)	218 (79.0)
Withdrawal as a result of an adverse event	19 (7.0)	22 (8.0)
Serious adverse event	4 (1.5)	7 (2.5)
Most common adverse events		
Application site reactions	108 (39.6)	73 (26.4)
Upper respiratory tract infections	39 (14.3)	43 (15.6)
Facial hair	17 (6.2)	29 (10.5)
Androgenic adverse events		
Any androgenic adverse event	35 (12.8)	52 (18.8)
Acne	11 (4.0)	18 (6.5)
Alopecia	8 (2.9)	4 (1.4)
Facial hair	17 (6.2)	29 (10.5)
Voice deepening	7 (2.6)	8 (2.9)
Clitoral enlargement	0 (0)	1 (0.4)
Withdrawal as a result of an androgenic adverse event	4 (1.5)	1 (0.4)
Severity of androgenic adverse events		
Mild	46 (97.9)	63 (92.6)
Moderate	1 (2.1)	5 (7.4)
Severe	0	0

^aAs determined by the investigator.

Conclusions de l'études INTIMATE NM 1 (ménopause naturelle, sous estrogènes)

- ❑ **↑ significative nb épisodes activité sexuelle satisfaisante par rapport au départ + 2.1 sous T vs + 0.5 / placebo par 4 semaines**
- ❑ **Amélioration significative de tous les domaines mesurés par le Profile of Female Sexual Function, y compris le désir**
- ❑ **↓ significative de la souffrance psychologique liée à la sexualité**
- ❑ **Bonne tolérance dans la limite de ces 24 semaines**
 - **Réactions cutanées (30-40%)**
 - **Effets androgéniques numériquement + fréquents sous Testost**

- ❑ **Jusque 2006 tous les essais cliniques contrôlés de traitement par la testostérone ont porté sur des femmes sous oestrogènes (+ progestatifs si elles avaient leur utérus)**

- ❑ **Aujourd'hui l'utilisation des oestrogènes chez les femmes ménopausées est très controversée du fait des risques de:**
 - **De thrombose veineuse et d'accident cardio-vasculaire**
 - **De cancer du sein voire de l'endomètre**

- ❑ **Une oestrogénothérapie concomitante est-elle réellement requise pour l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement transdermique par la testostérone?**

APHRODITE

**Testosterone for low libido
in postmenopausal women not
taking estrogens**

Davis et al NEJM 2008



Traitement par patchs de testostérone du Désir Sexuel Hypoactif chez des femmes ménopausées ne recevant pas d'oestrogènes *(Davis et al 2008)*

- ❖ 811 femmes ménopausées depuis au moins 12 mois
- ❖ Désir Sexuel Hypoactif apparu après la ménopause: critères DSM IV dont souffrance psychologique
- ❖ Pas traitement oestrogénique/oestro-progestatif
- ❖ Randomisé, double insu contre placebo, un an, ext. 1 an
- ❖ 150 µg/j vs 300 µg/j vs placebo, pas d'oestrogènes
- ❖ Evaluation efficacité à 6 mois, tolérance à 6, 12 et 24 m
- ❖ Prolongation optionnelle d'un an (complétion: 132/464)

Study Endpoints

❑ Critère d'évaluation principal:

- Nombre total d'épisodes sexuels satisfaisants à 24 semaines selon le Sexual Activity Log

❑ Critères d'évaluation secondaires:

- Désir Sexuel à 24 semaines, mesuré par le Profile of Female Sexual Function
- Souffrance psychologique à 24 semaines, mesurée par le Personal Distress Scale
- Paramètres sexuels mesurés par autres domaines du PFSSF: excitation, orgasme, plaisir, réceptivité, image de soi sexuelle, préoccupations sexuelles

Principaux critères d'inclusion/exclusion

Inclusion

- Ménopause **chirurgicale (SM)** & ménopause **naturelle (NM)** femmes avec DSHA sans estrogène ni estro-progestatif
- 20-70 ans(SM), 40-70 ans (NM)
- Pas de règles spontanées depuis 1 an
- SHBG > 12 nmol/L
- Relation stable, part. présent
- Mammographie < 12 mois

Exclusion

- Dyspareunie non corrigée par lubrifiants
- Traitement androgénique récent
- Médicament susceptible d'affecter la fonction sexuelle
- Problèmes médicaux, psychiatriques ou conjugaux
- ATCD de cancer du sein ou de cancer oestro-dépendant**
- Diabetes, CVD, or other serious medical conditions

Données démographiques

	Placebo N=277	TTS 150 N=267	TTS 300 N=267
Age moyen, ans	54.4	54.1	54.3
Race, % Caucasiennes	88.8	89.5	88.0
Durée moyenne relation, années	21.8	20.7	22.2
IMC moyen	27.4	26.8	27.3
Score moyen Beck Depression Inventory	4.9	5.6	5.5
Type ménopause, % (Naturelle/chirurg.)	73/27	73/27	75/25

Aucune différence significative entre les sous-groupes

Demographics

NATURAL MENOPAUSE

	Placebo N=203	TTS 150 N=196	TTS 300 N=200
Mean age, years	55	55	56
Hysterectomized, %	22	24	28
Mean years since menopause	7	6	7
Previous androgen use, %	9	10	7
Previous estrogen/progestin use, %	67	62	69

SURGICAL MENOPAUSE

	Placebo N=74	TTS 150 N=71	TTS 300 N=67
Mean age, yrs	53	51	50
Hysterectomized, %	100	100	100
Mean years since oophorectomy	10	12	11
Previous androgen use, %	34	13	34
Previous estrogen/progestin use, %	91	87	87

Aucune différence significative entre les sous-groupes

Disposition des patientes

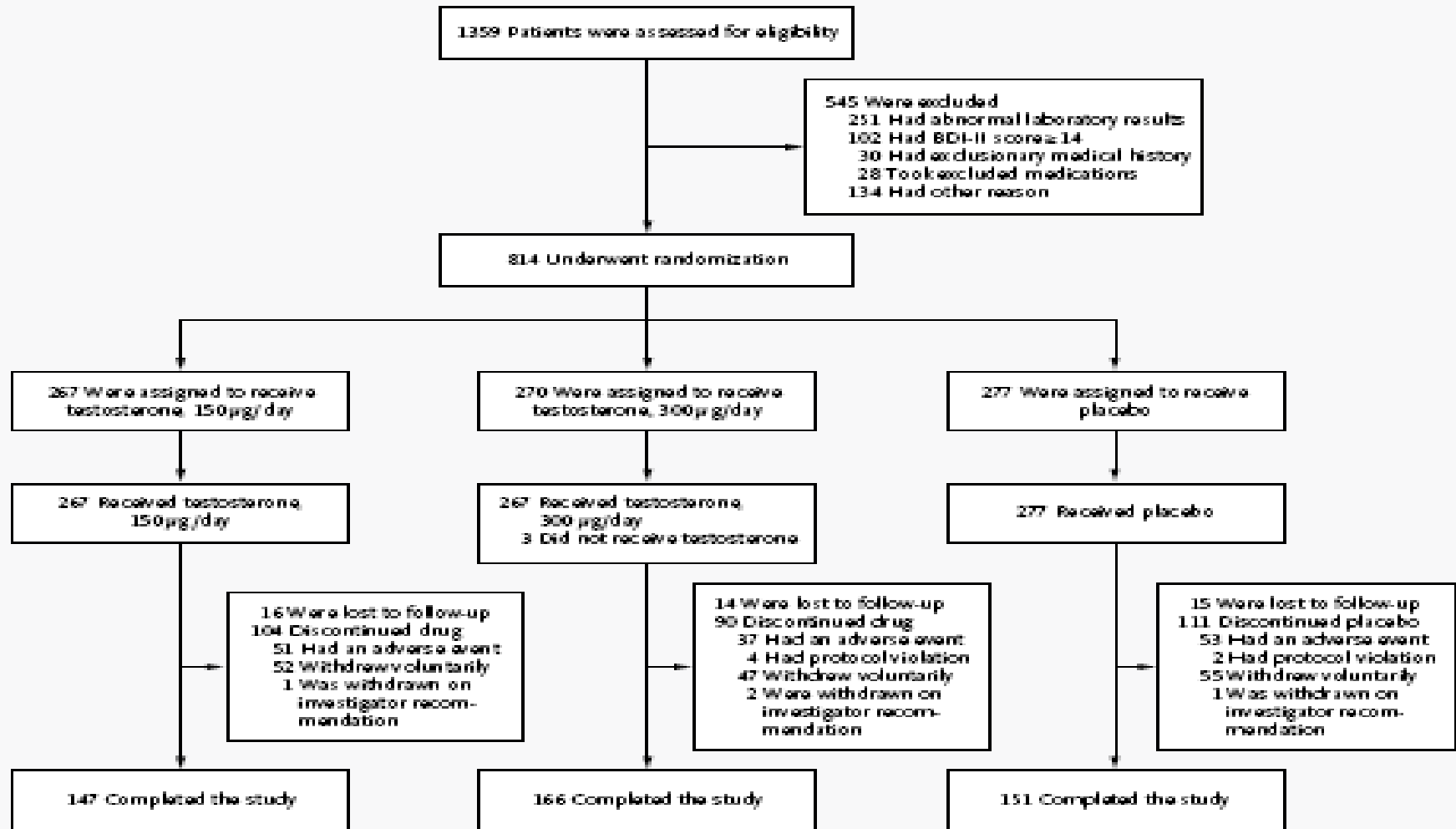
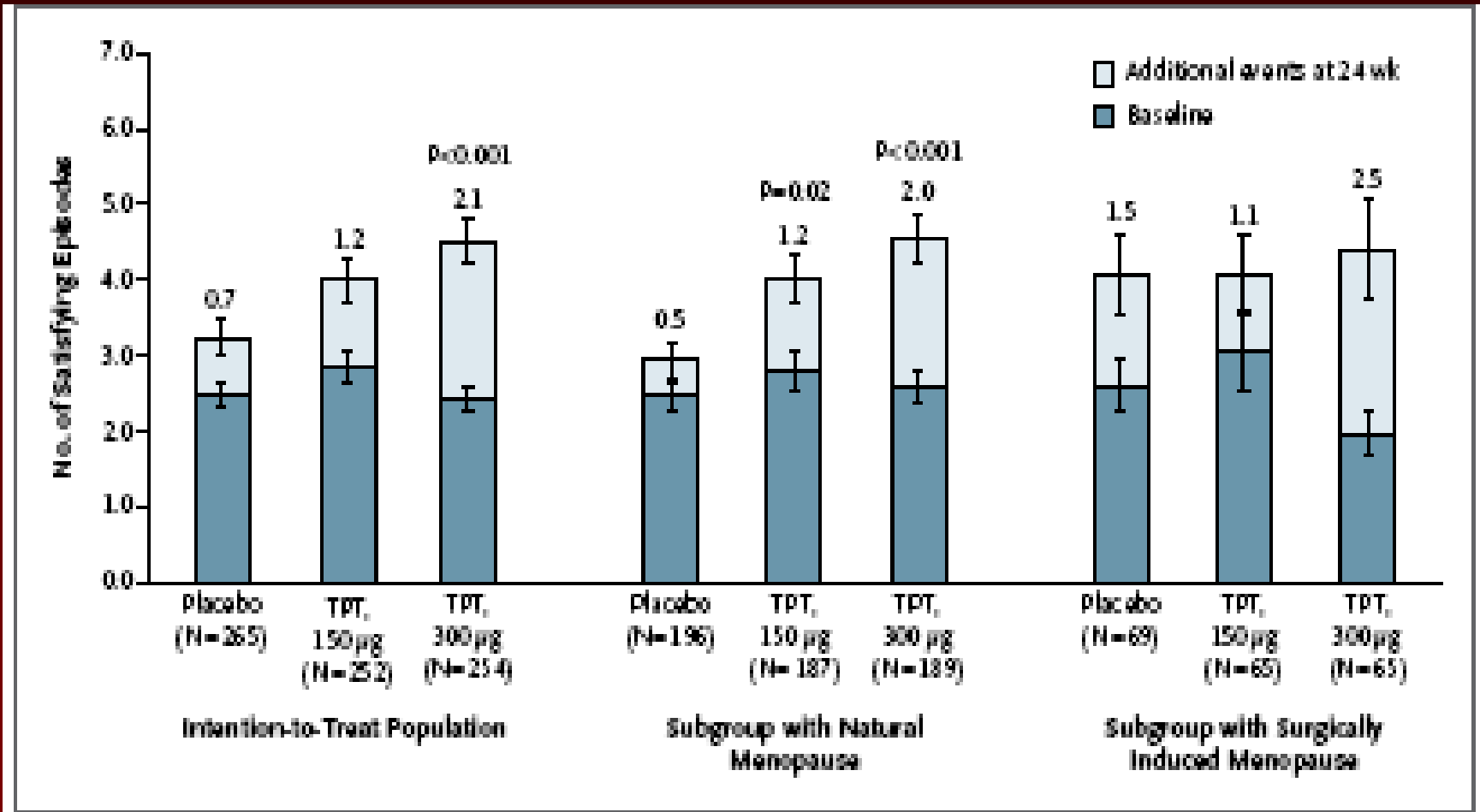


Figure 1. Enrollment and Outcomes.

BDI-II denotes Beck Depression Inventory II.

Fréquence des épisodes sexuels satisfaisants par 4 semaines

(Davis et al 2008)

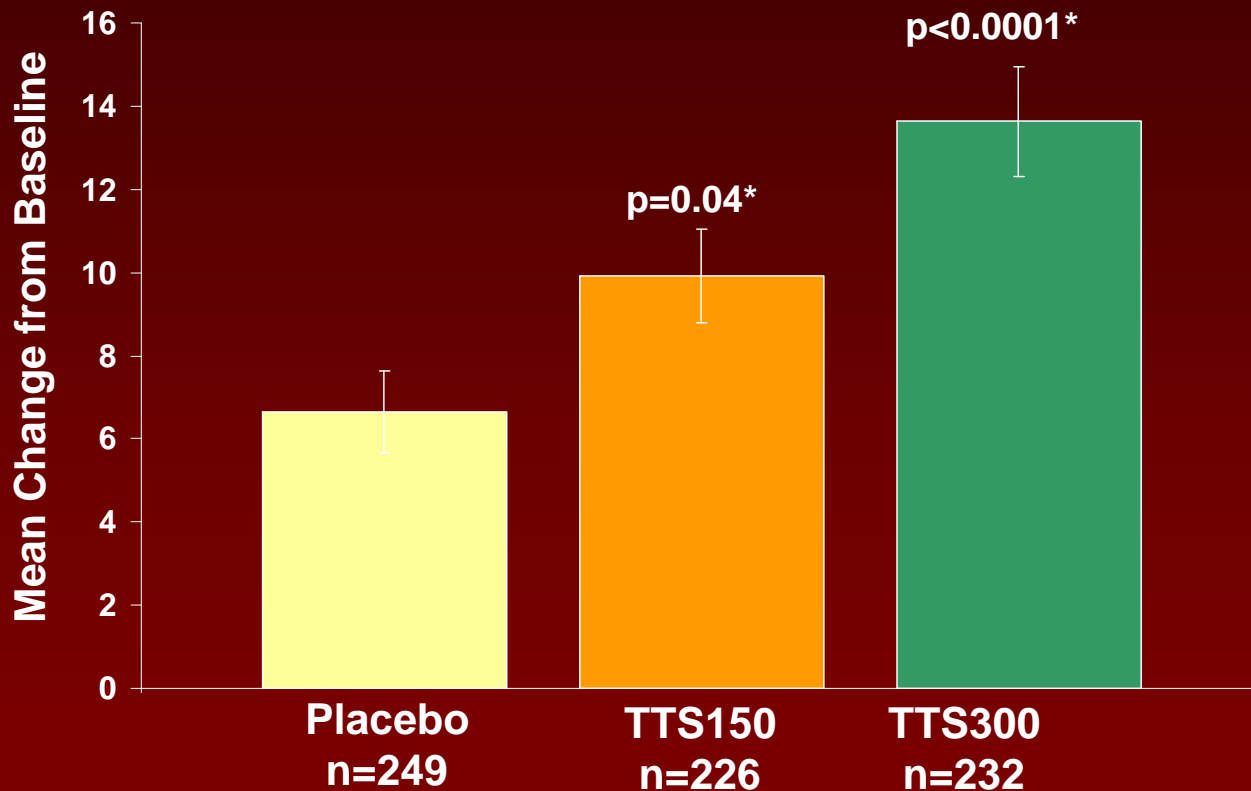


- Correlation significative \uparrow nb épisodes satisfaisants et \uparrow T libre ($p < 0.001$)
- Comme pour les autres paramètres (à venir), pas de différence significative entre les effets chez les femmes avec ménopause naturelle ou chirurgicale

Effets du patch de testostérone sur la fréquence / 4 sem. d'actes sexuels satisfaisants chez des femmes avec DSHA et ménopause naturelle ou chirurgicale, selon que sous oestrogènes ou non

SEXUAL ACTIVITY LOG	PLACEBO	TESTOST.	DIFFERENCE TEST - PLAC	p
Sans oestrogènes APHRODITE, 150 µg	+ 0.73	+ 1.18	0.35	0.11
Sans oestrogènes APHRODITE, 300 µg	+ 0.73	+ 2.12	1.6	<0.0001
↓ Avec oestrogènes ↓				
Ménopause naturelle INTIMATE NM 1, 300 µg	+ 0.54	+ 1.92	1.38	<0.0001
Ménopause chirurgicale INTIMATE SM 1, 300 µg	+ 0.98	+ 2.1	1.11	0.0003
Ménopause chirurgicale INTIMATE SM 2, 300 µg	+ 0.73	+ 1.56	1.15	0.001

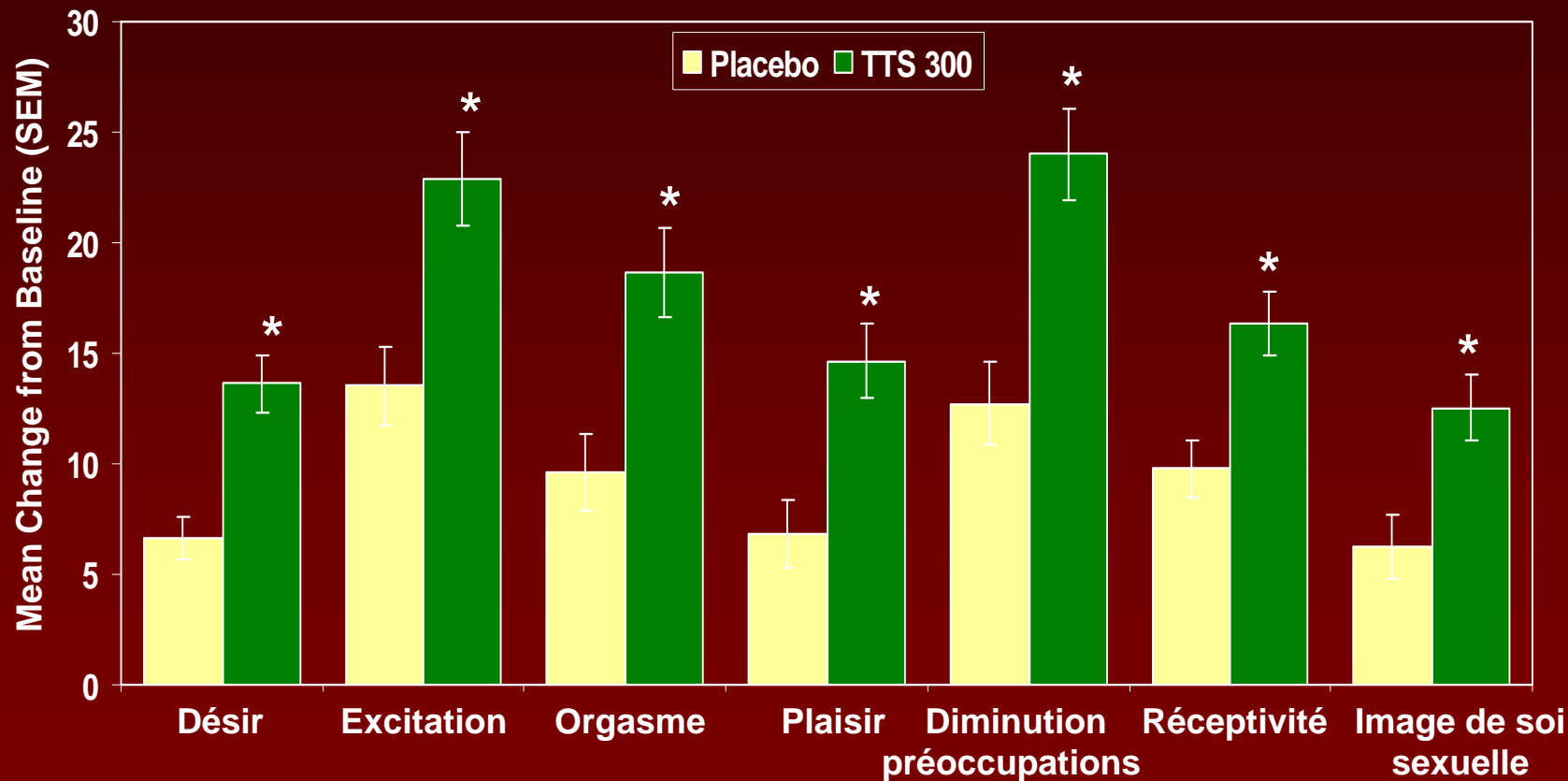
Les patchs de testostérone ont augmenté le désir sexuel à 24 semaines



*p-values correspond to change from baseline compared to placebo adjusted for menopausal status using ANOVA

Davis et al 2008, APHRODITE

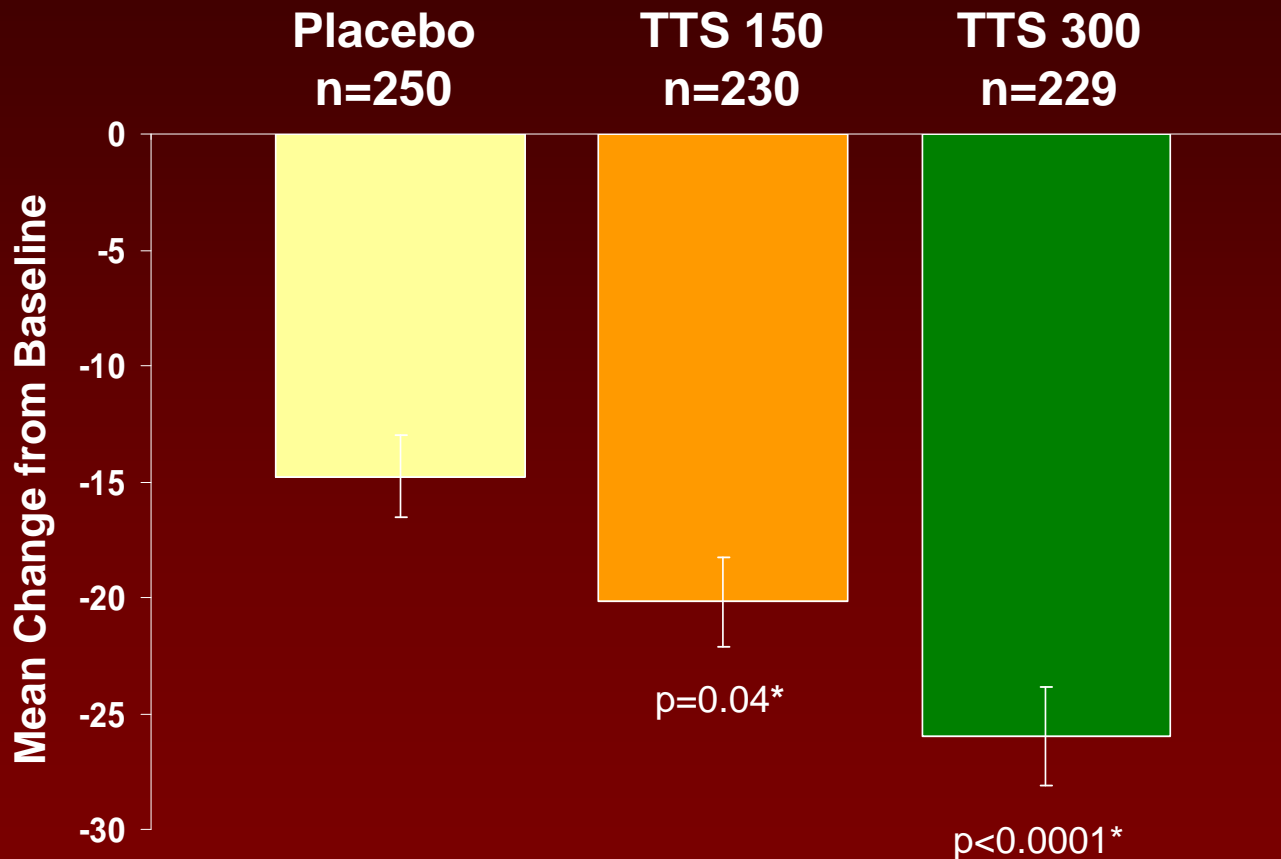
Les patchs de testostérone ont amélioré chacun des domaines du Profile of Female Sexual Function à 24 semaines



* $p < 0.05$, Change from baseline compared to placebo adjusted for menopausal status using ANOVA

Davis et al 2008, APHRODITE

Les patchs de testostérone ont diminué la souffrance psychologique à 24 semaines



*p-values correspond to change from baseline compared to placebo adjusted for menopausal status using ANOVA

Davis et al 2008, APHRODITE

APHRODITE

52 Week Adverse Event (AE) Summary*

	Placebo N=277	TTS 150 N=267	TTS 300 N=267
	%Patients	%Patients	%Patients
Patients with AEs	87.7	84.3	87.6
Serious AEs	3.2	2.6	3.4
Withdrawals due to AEs	19.1	19.1	13.9
Most common AEs			
Application Site Reactions	49.5	51.7	52.8
Increased Hair Growth	10.5	11.6	19.9
Upper Respiratory Infection	8.3	7.9	8.6
Gynaecological AEs			
Breast Cancer	-	1 case	2 cases
Vaginal bleeding (non oophorect.)	2.6	2.7	10.6%

*Summary of all AEs recorded including Week 52 follow-up visits for patients who withdrew from study prior to Week 48

APHRODITE: Effets indésirables « gynécologiques »

□ Cancer du sein:

- Groupe placebo: 0
- Groupes testostérone: 4
 - Invasif, à 4 mois de TTS 150
 - In situ, à 7 mois de TTS 300 (un écoult mammelonnaire sanglant avant l'étude)
 - Invasif, E2-R+, à 12 mois de TTS 300
 - Invasif à 27 mois après 24 mois de TTS 300 (+ 27 ans oestrogènes)

□ Métrorragies:

- 10.6% des femmes non ovariectomisées sous TTS 300 vs 2.7% dans autres groupes, soit # 19 femmes
 - 13 BE: 2 fois endomètre prolifératif, 11 fois atrophique
 - 10 échographies: RAS
 - Pas d'hyperplasie ni de cancer

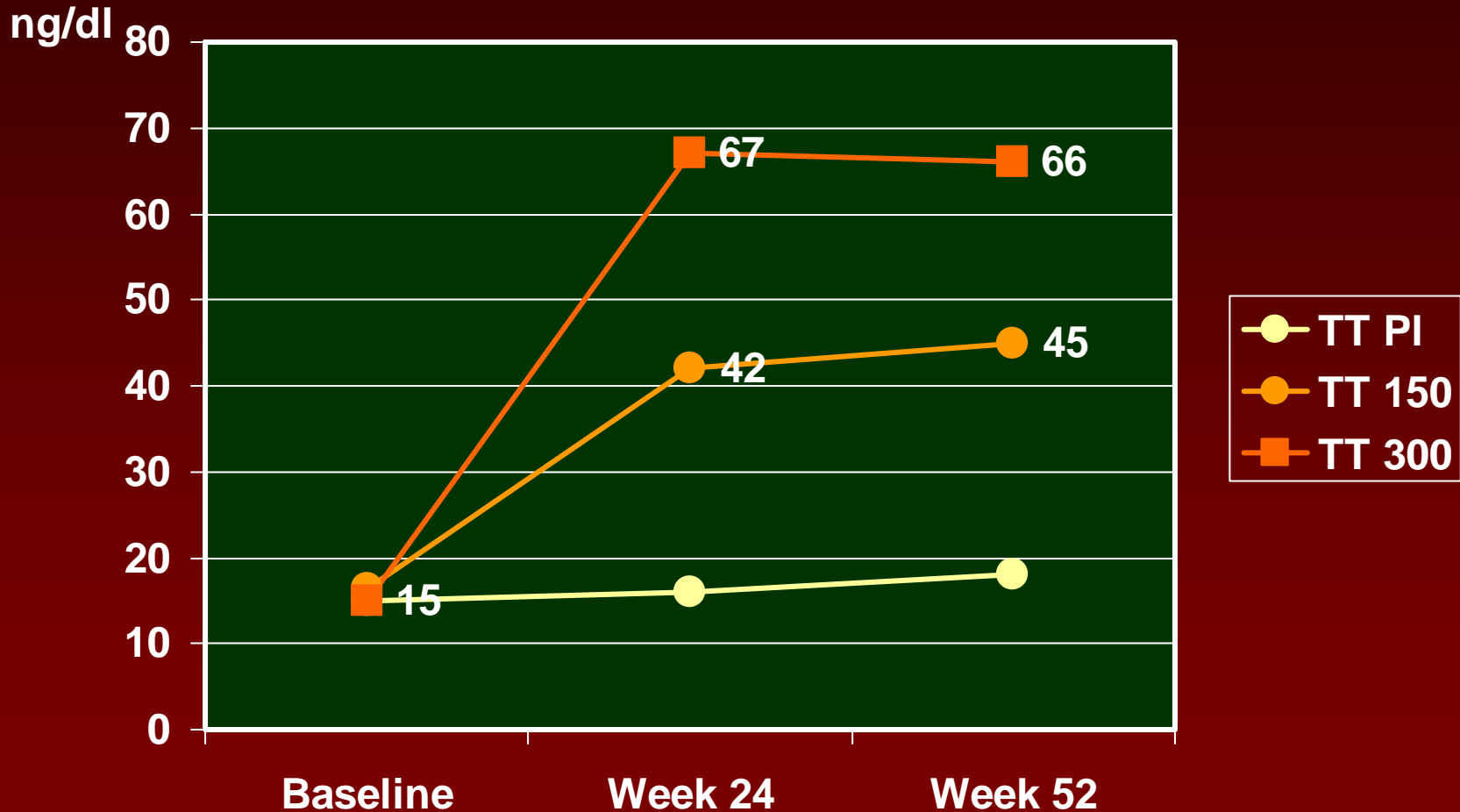
52 Week Androgenic Adverse Events*

	Placebo N=277 %Patients	TTS 150 N=267 %Patients	TTS 300 N=267 %Patients
Overall	23.1	24.7	30.0
Acne	5.1	5.6	6.0
Alopecia	7.9	5.6	7.9
Increased Hair Growth	10.5	11.6	19.9*
Voice Deepening	7.2	7.9	7.1
Clitoral Enlargement	0	n = 1	n = 3
Withdrawals due to Androgenic AEs	2.9	4.5	3.4

Pas de corrélation entre effets androgéniques et taux de testostérone libre
Hypertrophie clitoridienne: minime, non évolutive

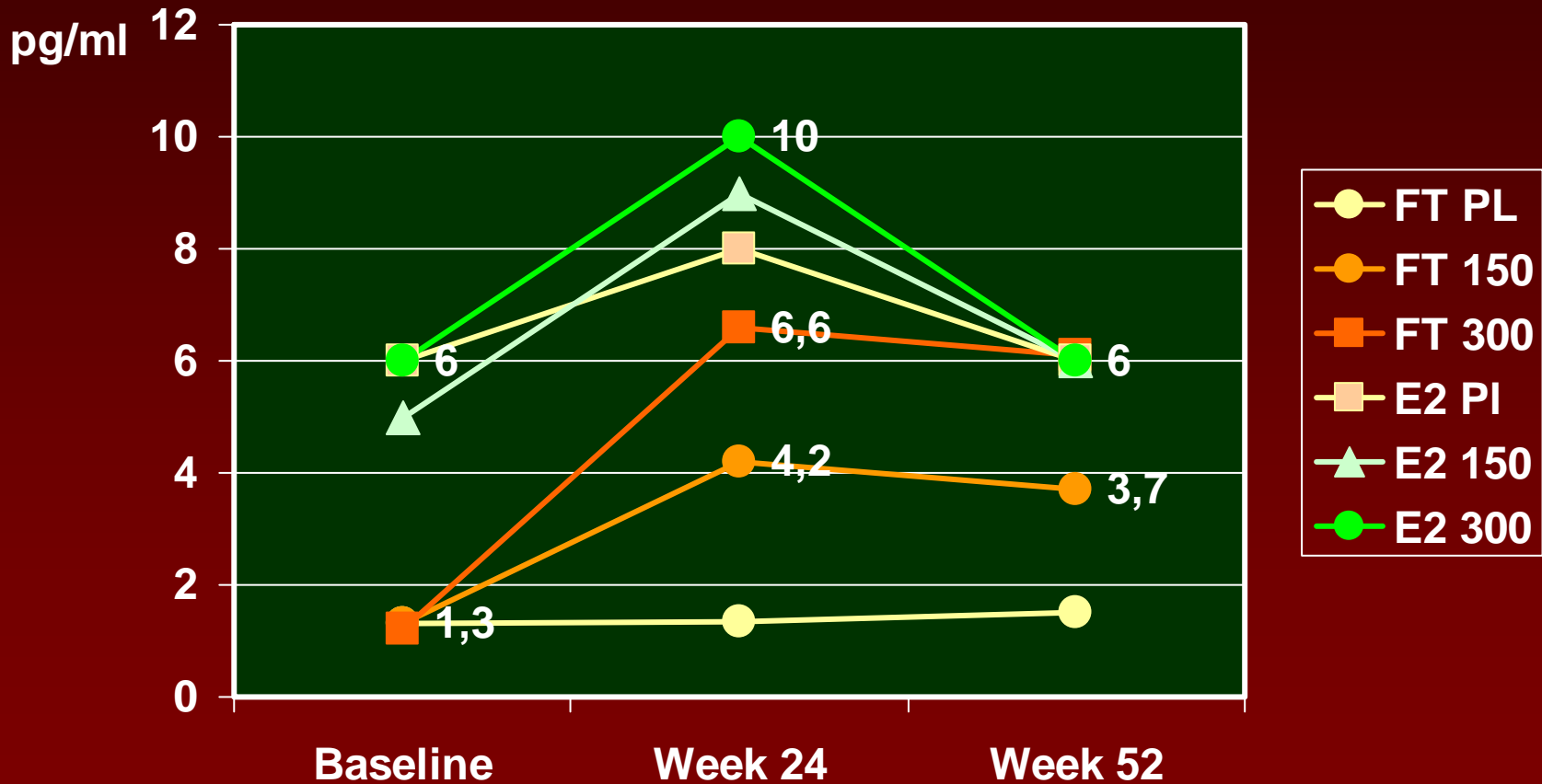
*Summary of all AEs recorded including Week 52 follow-up visits for patients who withdrew from study prior to Week 48

APHRODITE: Testosterone totale (TT) plasmatique aux différents temps de l'étude



Limites de la normale avant 50 ans: 12-50 ng/dl

APHRODITE: Testosterone libre (FT) et Estradiol plasmatiques aux différents temps de l'étude



Limites de la normale avant 50 ans: FT: 0.9-7.3 pg/ml
E2: 12-101 pg/ml

Testostérone sérique sous patch à 300 µg de testostérone chez des femmes ménopausées recevant ou non des oestrogènes (médianes)

Type de testostérone	Normes avt ménopause	Base	Ménop. Natur. Oestrogènes + Semaine 24	APHRODITE pas oestrog. Semaine 24
Libre (pg/ml)	0.9-7.3	0.8	2.75 (0.9-6.6)	6.6 (3-13.4)
Biodisponible (ng/dl)	0.8-8.6	1.13	3.3 (1.3-10.2)	8.24 (3-16.9)
Totale (ng/dl)	12-50	17	54 (20-119)	67 (30-111)
SHBG (nmol/l)	13-98	80	85	41

(Shifren et al 2006, Davis et al 2008)

Etude APHRODITE: CONCLUSIONS

Chez les femmes ménopausées qui souffrent de DSHA et ne prennent pas d'estrogènes, le traitement par 300 µg/j de testostérone transdermique

- ❑ A amélioré de façon modérée mais significative le désir et la fréquence de l'activité sexuelle satisfaisante pendant 24 semaines
- ❑ A significativement réduit la souffrance psychologique
- ❑ Les effets à long terme de la testostérone, particulièrement sur le sein, restent incertains
- ❑ La survenue d'un hirsutisme et celle de métrorragies minimales semblent plus importantes en l'absence de traitement oestrogénique associé

CONCLUSIONS

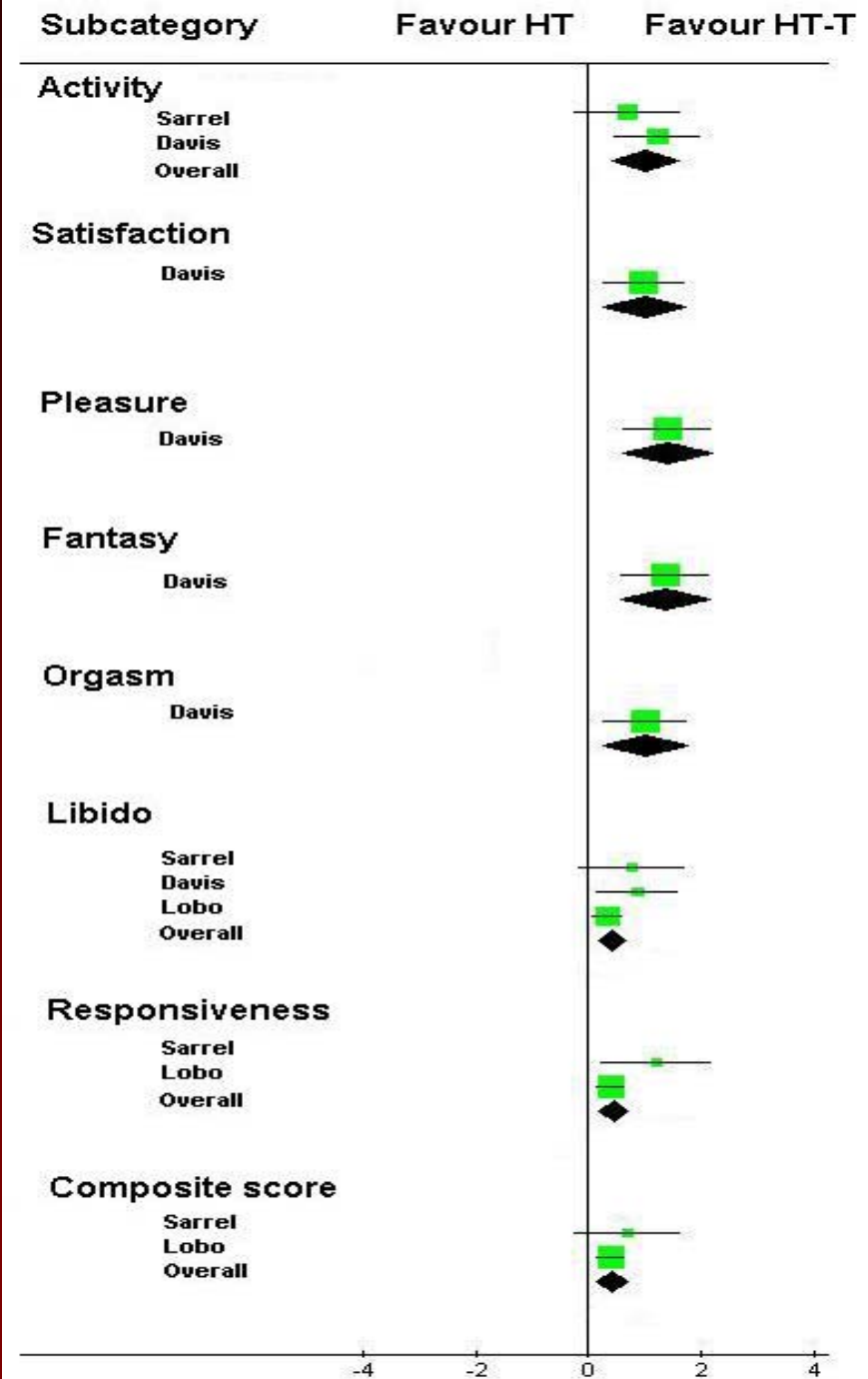
- ❑ **A la dose de 300 µg, le patch de testostérone améliore significativement la fonction sexuelle des femmes avec DSHA et faillite de l'activité ovarienne**
 - **Par ovariectomie**
 - **Ou naturelle**
 - **Qu'elles reçoivent ou non simultanément des oestrogènes**
- ❑ **En permettant:**
 - **↑ significative du nombre d'actes sexuels satisfaisants d'environ 1 par semaine pour la moitié des femmes qui répond de façon cliniquement significative au traitement (à confirmer pour le groupe sans oestrogénothérapie associée)**
 - **↑ significative du désir, de l'excitation, du plaisir, des orgasmes, de l'image de soi**
 - **↓ significative de la souffrance psychologique liée au DSHA**
- ❑ **L'évaluation de la tolérance à moyen et long terme nécessite études complémentaires avec grpe témoin**

Aucun doute que l'apport de testostérone exogène améliore la fonction sexuelle des femmes qui souffrent d'un désir sexuel hypoactif

Mais les corrélations attendues entre testostérone endogène et fonction sexuelle féminine, qui permettraient de mieux cibler les indications, ne sont pas au rendez-vous

Méta-analyse Cochrane des essais randomisés oestrogènes seuls vs oestrogènes + testost. sur fonction sexuelle des femmes ménopausées publiés jusque 2003

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4.
 W Somboonporn, SR Davis, M Seif & RJ Bell



Aucun doute que l'apport de testostérone exogène améliore la fonction sexuelle des femmes qui souffrent d'un désir sexuel hypoactif

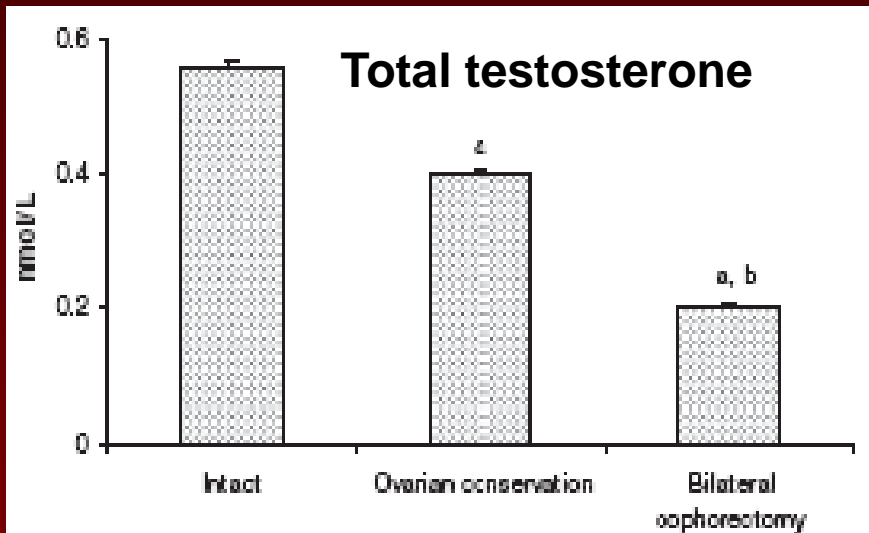
Mais les corrélations attendues entre testostérone endogène et fonction sexuelle féminine ne sont pas au rendez-vous

Correlations androgènes fonction sexuelle chez la femme (études cross-sect. et prospect.)

Auteur	Nb cas	Caractéristiques	Hormones mesurées	Conclusions
Davis 2005	1423	Cross Sect. 18-75 y	TT, TL, AD, SDHA	Correlations FS uniquement avec SDHA
Santoro 2005	2962	CS 42-52 y	TT, ITL	Correlations minimales désir-TT, excitation-ITL
Van der Stege 2008	81	CS ménop. précoce	TT, BT, AD? SDHA	Pas corrélation hormones Fonction Sex
Garcia 2008	101	Cross Sectionnelle	TT, SHBG, AD, SDHA	Pas corrélation hormones FSFI
Gotmar 2008	6908	CS 60-70 y	TT, ITL	Pas corrélation avec bien être sexuel
Dennerstein 2005	438	longitudinale trans. menop	TT, SHBG	Pas corrélation FS et T, mais corrélation avec E2
Gracia 2007	391	longitudinale trans. menop	TT, SHBG, SDHA	Corrélation FS et SDHA mais pas TT

A model of clearcut androgen deficiency in women: oophorectomy

Effects of hysterectomy with and without oophorectomy on testosterone in women over 50



testosterone. a: $P < 0.001$ vs. intact. b: $P < 0.001$ vs. hysterectomy with ovarian conservation. c: $P < 0.01$ vs. hysterectomy with ovarian conservation.

Around 40% of women experience low sexual desire following oophorectomy, what is more than following natural menopause (Dennerstein et al 2006)

Both hysterectomy and oophorectomy decrease the serum testosterone level, the latter by # 50% (Laughlin et al 2000)

Prévalence de l'HSDD chez les femmes de la Women's International Study of Health and Sexuality

(Leiblum et al 2006)

- ❑ Etude cross-sectionnelle, 952 femmes, 20-70 ans
- ❑ Etude de marché
- ❑ Comparaison:
 - Femmes ayant subi ovariectomie bilatérale
 - Femmes ≤ 49 ans avec au moins 1 ovaire
 - Femmes > 50 ans ménopausées naturellement
- ❑ En cas d'ovariectomie bilatérale:
 - avant 50 ans:
 - ↓ significative du désir: $p = 0.03$
 - ↑ significative de l'HSDD: $p = 0.002$
 - Après 50 ans:
 - Pas de différence avec femmes ménopausées naturellement.
 - Prévalence HSDD # 10%

Troubles du désir chez 2270 américaines de 30 à 70 ans selon leur statut ovarien (*West et al 2008*)

	Désir faible	Désir faible + souffrance (DSM IV)
Au moins un ovaire		
< 45 ans	27%	7.7%
> 45 ans	52%	6.6%
Ovariectomie bilaterale		
Chirurgie < 45 ans Age < 45 ans	26%	19.8%
Chirurgie < 45 ans Age > 45 ans	36%	8.5%
Chirurgie > 45 ans Age > 45 ans	54%	15.2%

Une ovariectomie récente semble associée à une ↑ de la souffrance psychologique résultant de la ↓ du désir, laquelle n'est cependant pas plus prévalente

Impact de l'ovariectomie bilatérale sur la fonction sexuelle des femmes en période d'activité génitale hystérectomisées pour pathologie bénigne: études prospectives avec groupe T

Auteur	Nb femmes ovariectomie/conservation	Suivi (ans)	Fonctions sexuelles
Azziz 2005	106/217	1	Ovariectomie: pas changt Conservation: détérioration 3 paramètres sur 14
Farquhar 2006	57/257	3	Pas différence significative fréquence activité sexuelle
Teplin 2007	49/112	2	Pas diff. significative fréquence activité sex. à 6 mois et 2 ans

Toutes les femmes ovariectomisées ou complétant leur ménopause avaient été mises sous oestrogènes

□ Discordance entre :

- **Efficacité thérapeutique de la T exogène**
- **Absence de corrélation testostérone endogène et désir féminin**

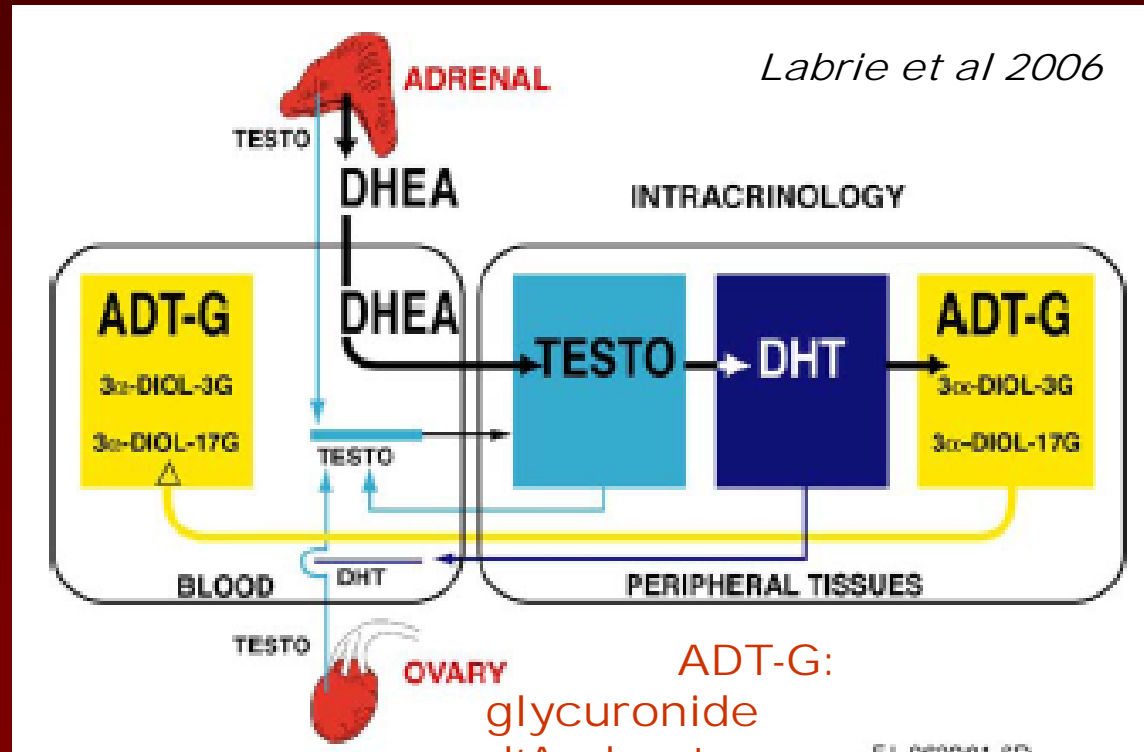
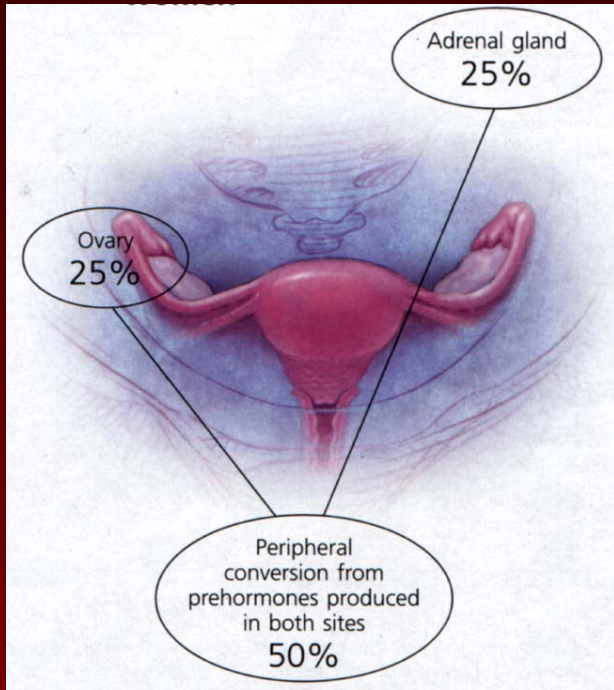
□ S'explique t'elle par un effet pharmacologique et non physiologique des androgènes administrés?

□ Ou est-ce que nous négligeons ce que nous ne voyons pas....?

Place de la testostérone d'origine intracrane dans l'activité androgénique totale de la femme

- ❑ **Intracrinologie:** formation d'hormones à l'intérieur d'une cellule pour qu'elles exercent leur effet dans cette même cellule
- ❑ La majorité des androgènes féminins sont formés et métabolisés à l'intérieur de leurs cellules cibles, à partir d'un précurseur inactif, la DHEA surrénalienne
- ❑ La majorité des androgènes qui exercent des effets biologiques n'apparaît donc pas sous forme de testostérone (ou d'autre androgène classique) dans la circulation sanguine

Place de la testostérone d'origine intracrine dans l'activité androgénique totale de la femme



La hauteur des barres et colonnes est proportionnelle à la concentration de chaque stéroïde

Recherche de corrélations entre désir et excitation sexuels, et androgènes et leurs métabolites

(Basson, Labrie et al, en cours)

- ❑ 120 femmes avec troubles du désir et/ou de l'excitation secondaires / 120 témoins normales
- ❑ Critères d'exclusion:
 - Pathologies somatiques susceptibles d'interferer
 - Depression,
 - Médicaments dont psychotropes
 - Conflit de couple
- ❑ Evaluation objective paramètres psychosexuels
- ❑ Dosage androgènes circulants et métabolites par spectrométrie de masse

Recherche de corrélations entre désir et excitation sexuels, et androgènes et leurs métabolites

(Basson, Labrie et al, en cours)

- ❖ **Présentation au congrès 2009 de l'ISSWSH (Florence) des résultats analyse intérimaire**
- ❖ **106 femmes avec troubles du désir et/ou de l'excitation vs 102 témoins**
- ❖ **Aucune différence entre les 2 groupes en ce qui concerne la testostérone circulante**
- ❖ **Mais différence modérément significative ($p = 0.019$) en ce qui concerne le glycuronide d'androsterone:**
 - **19.5 ± 16 vs 25.2 ± 18.1 ng/ml**

CONCLUSIONS 1

- ❑ **Traitement par T, specialt transdermique a un effet significatif sur le DSHA secondaire des femmes ménopausées, quoique modeste et limité à # 50% cas**
- ❑ **Sa sécurité mammaire et CV reste à confirmer dans études de suivi à long terme, avec groupe témoin**
- ❑ **Absence de corrélation franche entre troubles du désir féminin et T circulante**

L'absence de corrélation franche entre troubles du désir féminin et T circulante peut résulter de nombreux facteurs:

- ❑ **Après faillite ovarienne, > 50% de la T biologiquement active de la femme est formée et consommée dans tissus cibles et n'apparaît pas dans sang circulant**
- ❑ **L'activité de la T est modulée par de nombreux facteurs biologiques individuels:**
 - **Sensibilité du récepteur à la T**
 - **activité des co-régulateurs et co-répresseurs**
 - **Autre facteurs génétiques et épigénétiques**
- ❑ **La T n'est que l'un des multiples facteurs susceptibles de moduler le désir féminin. Rôle prépondérant de:**
 - **Facteurs éducatifs**
 - **Santé générale**
 - **Facteurs psychologiques, sociologiques et environnementaux**
 - **Facteurs intra-couple**

CONCLUSIONS PRATIQUES

- ❑ **Inutile de doser la testostérone dans l'exploration des dysfonctions sexuelles féminines**
- ❑ **Le dosage du glycuronide de testostérone par méthode fiable aura peut-être un jour un rôle important pour:**
 - **Détecter les femmes qui ont réellement un déficit androgénique**
 - **Leur réserver l'indication du traitement substitutif par la T, et éviter ainsi d'exposer l'ensemble des femmes ménopausées souffrant de DSHA à risques encore mal précisés**

Safety of testosterone therapy in women

(Braunstein 2007)

- ❑ No important concern from the available controlled studies
- ❑ Only reported AEs: little significant ↑ in facial hair and acne (# 10.5 & 6.5% at 6 months**) (+ ↓ HDL-C with oral route)
- ❑ But follow-up presently limited to 12 months
- ❑ Longer follow-up required to assess cardiovascular and endometrial and breast cancer issues, especially in older women

** 19.9% à 12 mois chez les femmes sans oestrogènes associés

Testostérone sérique sous patch à 300 µg de testostérone chez des femmes ménopausées naturellement et recevant des oestrogènes

Type de testostérone	Normes avt ménopause	Base	Semaine 12	Semaine 24
Libre (pg/ml)	0.9-7.3	0.8	3.3 (1.4-7.7)	2.75 (0.9-6.6)
Biodisponible (ng/dl)	0.8-8.6	1.13	4.49 (1.6-11.4)	3.3 (1.3-10.2)
Totale (ng/dl)	12-50	17	66 (35-125)	54 (20-119)
SHBG	13-98	80	82	85

(Shifren et al 2006)

ANDROGEN REPLACEMENT IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH HSDD: initial double blind placebo controlled studies

All women on estrogens + = p < 0.05 vs placebo

	Androgen therapy	Sexual Desire	Frequenc of intercourse	Arousal Lubrication	Pleasure orgasm	Satisfaction
Shifren 2000 oophorect	Testost patches	ns	+	ns	+	?
Floter 2002 oophorect	Testost undecano 40mg/d	+	?	?	+	+
Dobs 2002	Methyl testost 2.5 mg	+	+	?	+	?
Sarrel 1998 HSDD*	Methyl testost 1.25 mg	+	+	ns	+	+
Lobo 2003 HSDD*	Methyl testost 1.25 mg	+	/	/	/	/

In every 5 studies, testosterone did significantly better than placebo to improve each parameter of the female sexual function, except lubrication