

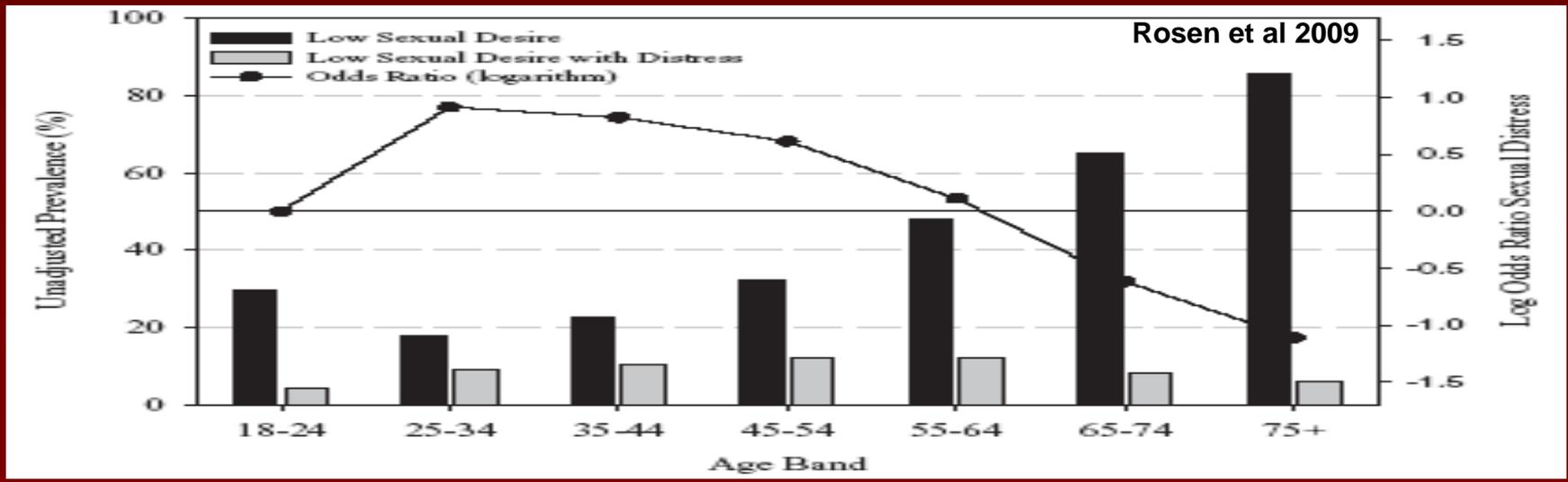
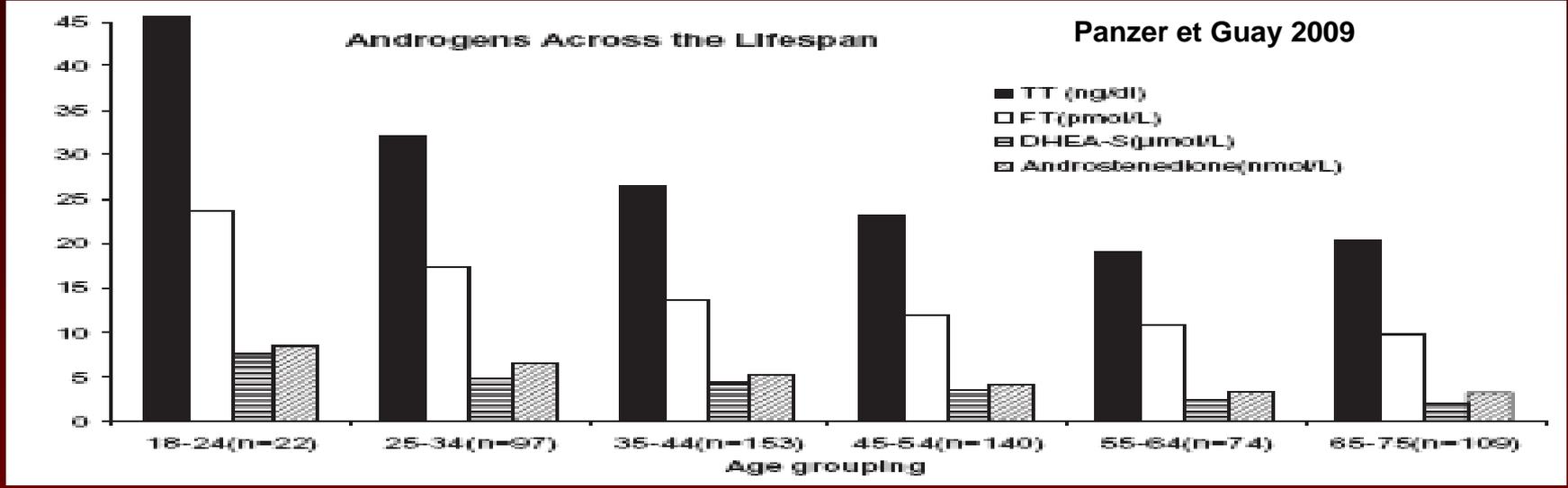
# ***Androgènes et santé sexuelle de la femme ménopausée : quelles preuves ?***

***Jacques Buvat, CETPARP, Lille***

***[jacques@buvat.org](mailto:jacques@buvat.org)***

***Symposium Ménopause organisé par le GEMVI au cours des  
33èmes journées nationales du Collège des Gynécologues et  
Obstétriciens Français, Paris 11 Décembre 2009***

# Evolution du désir sexuel et des androgènes féminins au cours de la vie (Rosen et al 2009, Panzer et Guay 2009)



# TESTOSTERONE ET FONCTION SEXUELLE FEMININE

## pendant la période d'activité génitale

### Hormone du désir et de l'excitation féminines ?

---

- ❑ **Chez adolescente (Udry 1986-1997) :**
  - **Masturbation, fantasmes, âge premier RS corrélés à T**
  - **Modulation importante par facteurs psycho-sociaux**
  
- ❑ **En période d'activité génitale, corrélations entre T et :**
  - **Fréquence rapports (TT, TI, AD, DHA, SDHA)**  
*(Persky 1978, Morris 1987, Van Goozen 1997)*
  - **Fréquence masturbation (Sanders et Bancroft 1982)**
  - **Excitation, sensations genit. et réponse vasculaire à SSV**  
*(Schreiner-Engel 1982, Tuiten et al 2000)*

# TESTOSTERONE ET FONCTION SEXUELLE A LA MENOPAUSE : RESULTATS PLUS CONTRADICTOIRES

## □ Transition ménopausique:

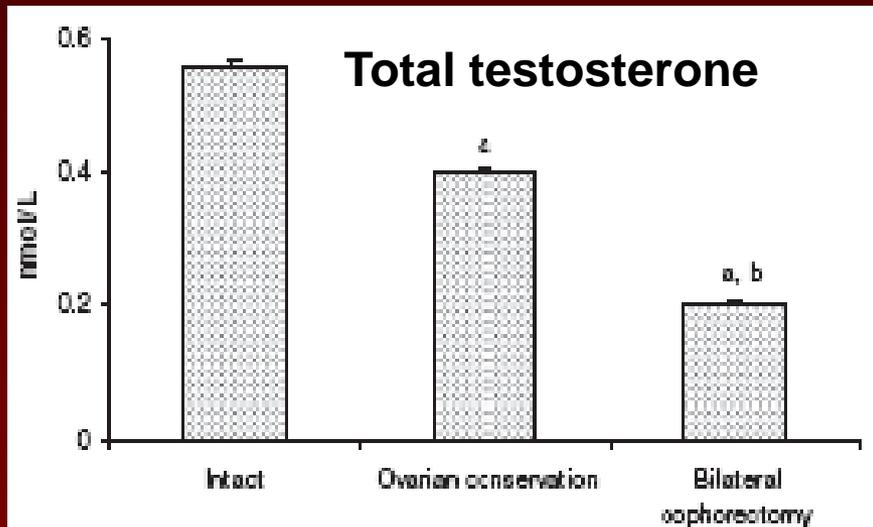
- corrélations AD, TT, TL / désir et excitation **signific.** (*Flöter et al 1997*)
- corrélations TT / fréquence RS:
  - **significative** (*Mc Coy et Davidson 1985*)
  - **absente** (*Cawood et Bancroft 1982, Dennerstein 1997*)

## □ Ménopause confirmée : corrélations TL / désir:

- **significatives**
  - *Flöter et al 1997* ( + avec AD, sauf sous tt substitutif)
  - *Bachman et Leiblum 1991* (sexagénaires)
- **absentes** lors ménopause naturelle (*Dennerstein 2001*)  
et chez femmes ovariectomisées (*Nathorst 1993, Galyer 1999*)

# Un modèle de déficit androgénique brutal: l'ovariectomie

## 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.

Tant l'hystérectomie que l'ovariectomie diminuent la testost. circulante, d' # 50% pour la seconde (Laughlin et al 2000)

Environ 40% des femmes éprouvent une diminution du désir sexuel après ovariectomie, ce qui est plus souvent que lors de la ménopause naturelle (Dennerstein et al 2006)

La proportion des femmes éprouvant une diminution du désir sexuel après ovariectomie est constante d'un pays à l'autre (35-44%), ce qui est en faveur du rôle d'un facteur biolog. (Graziottin et al 2009)

# TESTOSTERONE ET FONCTION SEXUELLE A MENOPAUSE : EFFETS DE LA SUBSTITUTION HORMONALE CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES AVEC DESIR SEXUEL HYPOACTIF

*(Studd 1977, Burger 1984, 1987, Sherwin 1995, Davis 1995, Sarrel 1998)*

## ❑ Substitution purement oestrogénique :

- améliore sécheresse vaginale et BVM
- peu d'effet sur l'intérêt sexuel

## ❑ Substitution par la seule testostérone :

- ↑ intérêt et excitation sexuelle
- mais pas de la sécheresse, fréquence RS ni orgasme

## ❑ Substitution mixte :

- stimule intérêt, activité et plaisir sexuels (> E2 ou T seules)
- ↑ supplémentaire DMO

# SUBSTITUTION ANDROGENIQUE ET FONCTION SEXUELLE DES FEMMES MENOPAUSEES : études en double insu contre placebo

**+ :  $p < 0.05$  par rapport au placebo**

| Auteur             | Schifren 2000       | Floter 2002            | Dobs 2002           | Sarrel 1998         | Lobo 2003           |
|--------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Population         | Ovariect.           | Ovariect.              | Ts types            | Désir hypoact       | Désir hypoact       |
| Type androgène     | Patchs Testostérone | Undec. Testost 40 mg/j | Methyl T 2.5 mg / j | Methyl T 1.5 mg / j | Methyl T 2.5 mg / j |
| Désir              | ns                  | +                      | +                   | +                   | +                   |
| Fréquence rapports | +                   | ?                      | +                   | +                   | ?                   |
| Plaisir Orgasme    | +                   | +                      | +                   | +                   | ?                   |
| Satisfaction       | ?                   | +                      | ?                   | +                   | ?                   |
| Score Total        | +                   | +                      | +                   | ?                   | ns                  |

**Toutes les femmes sous estrogènes : Amélioration significative dans groupe testostérone de tous les paramètres sauf la lubrification**

**Impact de la testostérone transdermique (patchs)  
associée à un traitement oestrogénique substitutif  
sur la fonction sexuelle  
des femmes ovariectomisées  
avec Trouble du Désir Sexuel Hypoactif (TDSH)  
(*Intimate SM1, Buster et al, Obstet Gynecol 2005,*  
*Intimate SM2, Simon et al JCEM 2005*)**

# Trouble du Désir Sexuel Hypoactif (DSM IV-TR)

---

## ❑ Manque de désir

- Absence ou déficit permanent ou récidivant de fantasmes et de désir pour une activité sexuelle

## ❑ ET conséquences psychologiques négatives marquées: souffrance personnelle ou difficultés interpersonnelles

## ❑ Ne s'expliquant pas directement par:

- Autre dysfonction sexuelle
- Maladie générale
- Médicament ou drogue

# A soi seul un manque de désir n'est pas une pathologie

## Trouble du Désir Sexuel Hypoactif (DSM IV-TR)

### ☐ Manque de désir

- Absence ou déficit permanent ou récidivant de fantasmes et de désir pour une activité sexuelle

### ☐ ET conséquences psychologiques négatives marquées: souffrance personnelle ou difficultés interpersonnelles

### ☐ Ne s'expliquant pas directement par:

- Autre dysfonction sexuelle
- Maladie générale
- Médicament ou drogue

**Etudes Intimate 1 et 2, chez des femmes ovariectomisées avec TDSH (cad avec souffrance psychologique) recevant simultanément des oestrogènes *(Kingsberg 2007)***

---

- ❖ **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)

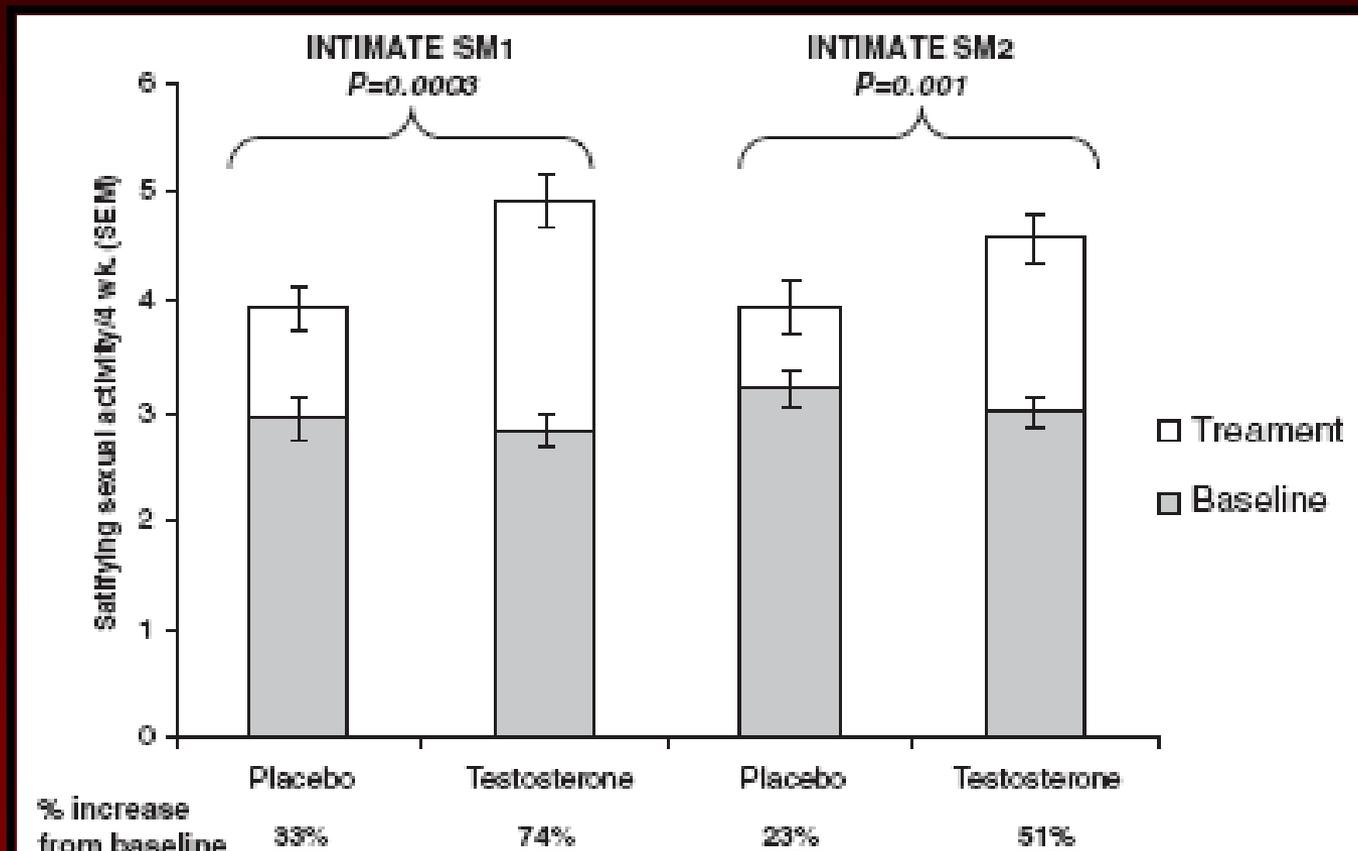
## □ Critère principal d'efficacité:

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

## □ Critères secondaires d'efficacité:

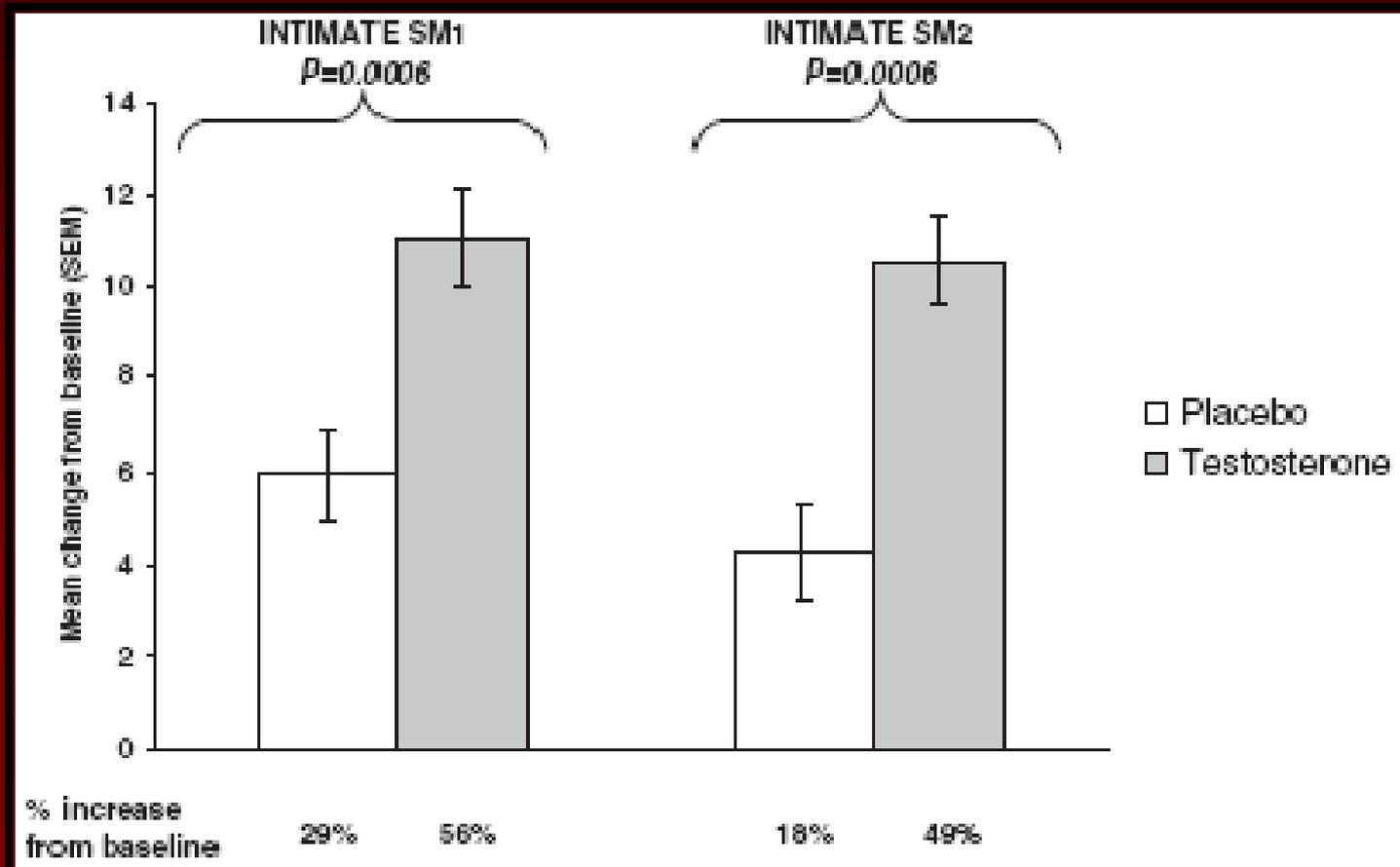
- Modifications des scores de chacun des 7 domaines du Profile of Female Sexual Function: désir, plaisir, excitation, orgasme, réponse, préoccupations et image de soi sexuelles
- Diminution du score de souffrance psychologique mesurée par le Personal Distress Scale (7 questions)

# Augmentation de l'ensemble de l'activité sexuelle satisfaisante à 24 semaines



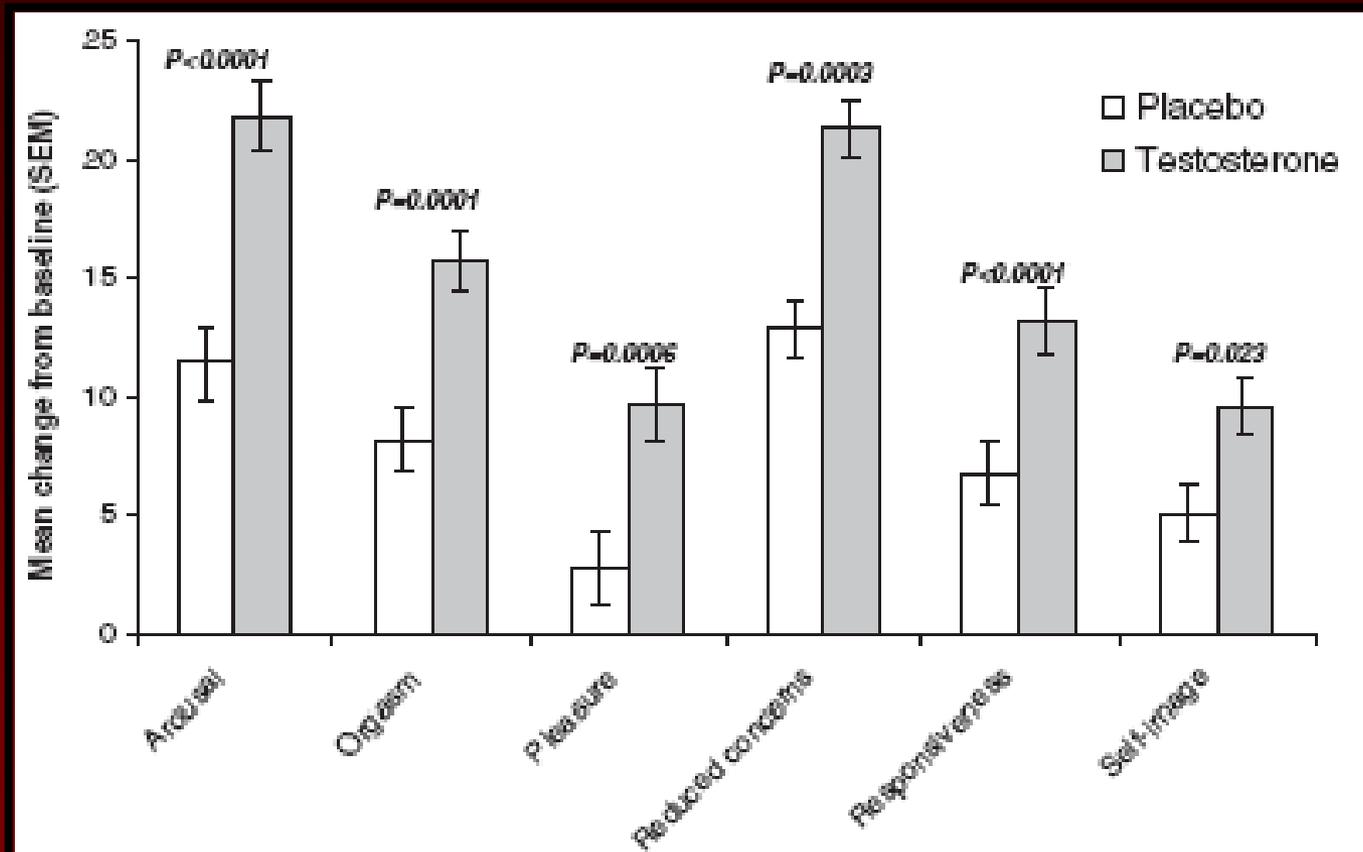
L'augmentation fut significativement plus forte sous patchs de T, bien que en moyenne seulement un évènement satisfaisant de plus / 4 semaines par rapport au placebo

# Augmentation du désir à 24 semaines, mesurée par le « Profile of Female Sexual Function »



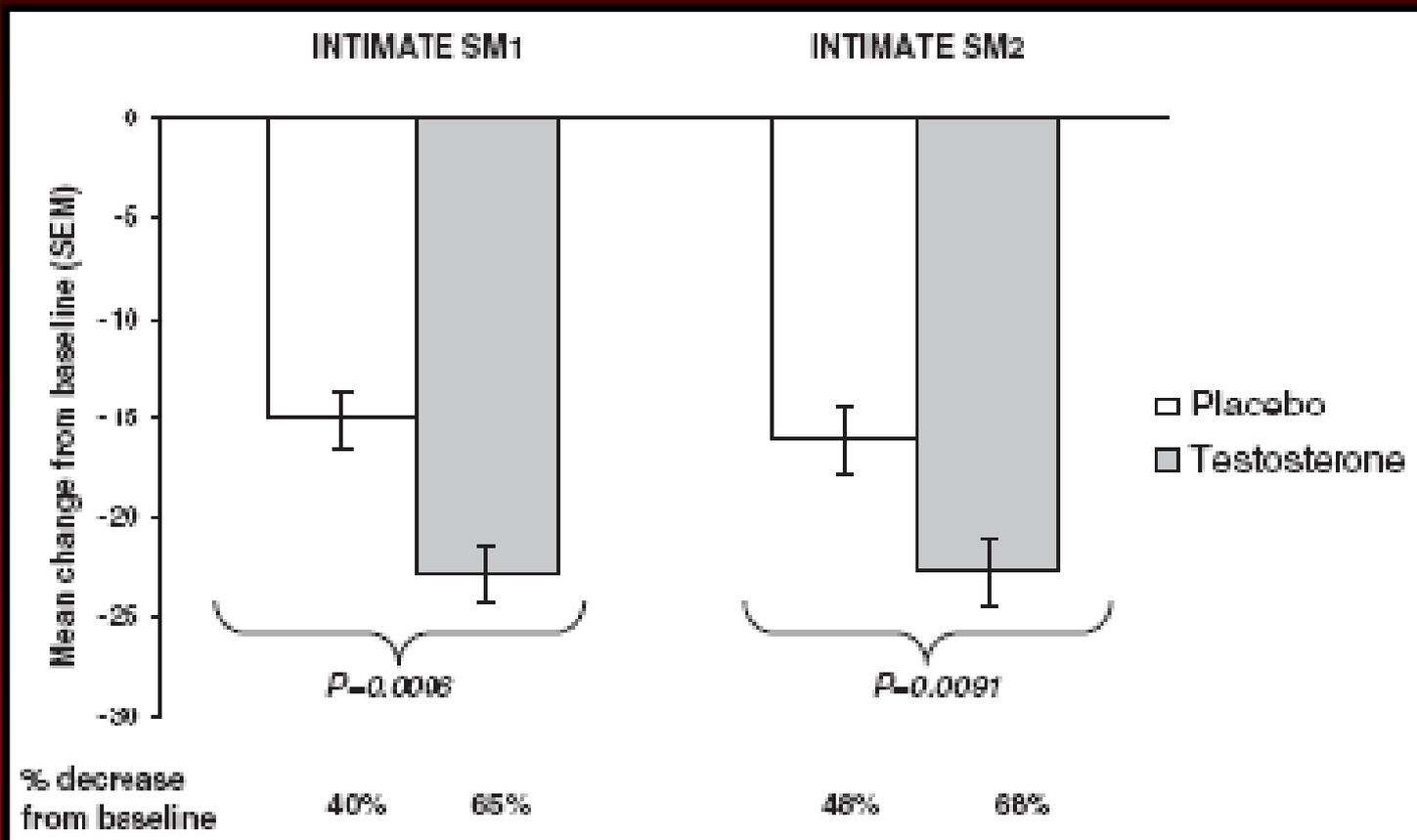
En moyenne l'augmentation fut de 50% sous T par rapport au départ

# Amélioration des autres domaines du « Profile of Female Sexual Function »



A 24 semaines, l'excitation, l'orgasme, le plaisir, la réponse à la stimulation, les préoccupations pour les problèmes sexuels, et l'image de soi étaient tous améliorés, significativement plus sous testostérone

# Diminution de la souffrance psychologique à 24 semaines, mesurée par le « Personal Distress Scale »



La souffrance psychologique diminua des 2/3 sous testostérone transdermique, significativement plus que sous placebo

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

---

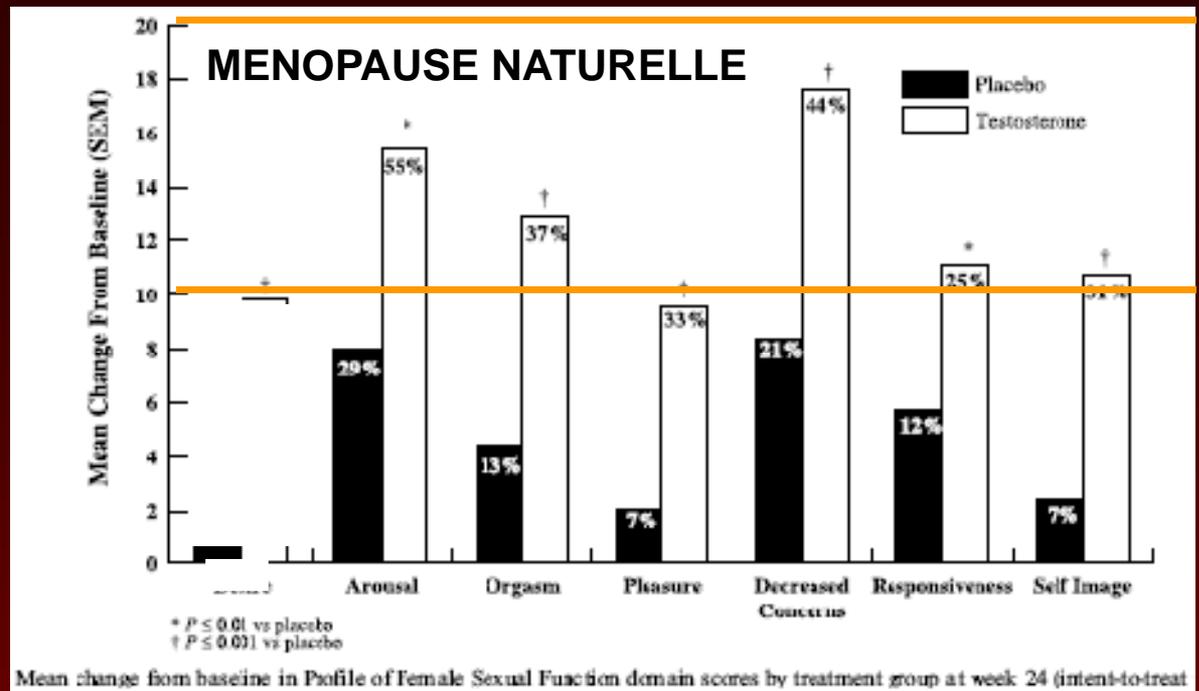
- ❑ **↑ significative nb épisodes activité sexuelle satisfaisante sous testostérone**
  - En moyenne, par 4 semaines:
    - + 2.1 / au niveau de départ
    - + 1.1 / au groupe placebo
- ❑ **Amélioration significative de tous les domaines mesurés par le Profile of Female Sexual Function, y compris le désir**
- ❑ **↓ significative de la souffrance psychologique liée au problème sexuel**

**Impact de la testostérone transdermique  
associée à un traitement oestrogénique substitutif  
sur le trouble du désir sexuel hypoactif  
des femmes ménopausées naturellement  
(*Intimate NM1, Shifren et al, Menopause, 2006*)**

**Critères de sélection des patientes, méthodes  
d'évaluation, et protocole de l'essai identiques à ceux  
utilisés dans les études chez les femmes  
ovariectomisées**

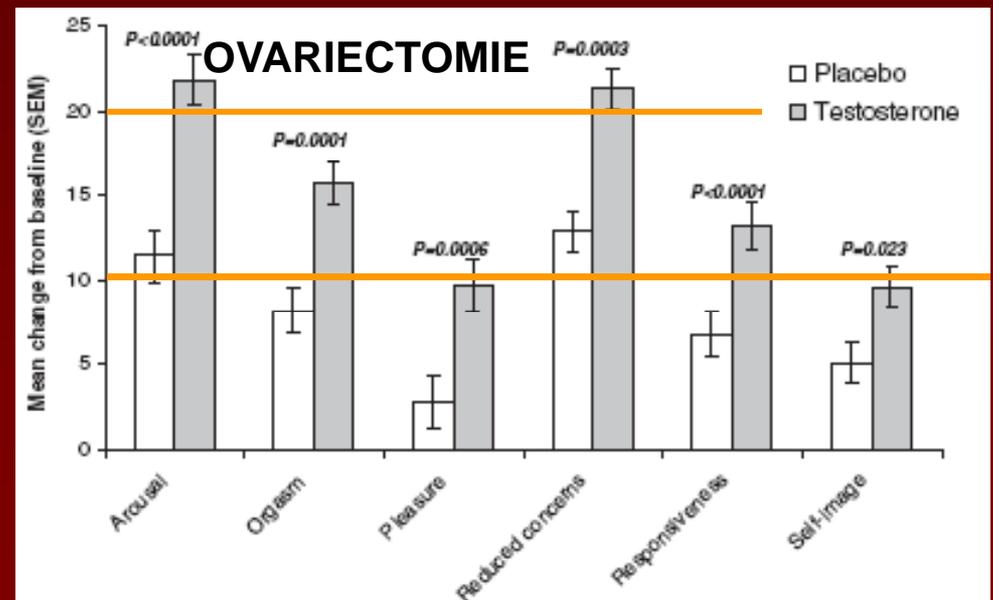
# Effets du patch à 300 µg de testostérone sur la fonction sexuelle de 549 femmes avec ménopause naturelle et Tr Désir Sexuel Hypoactif (Shifren et al 2006)

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



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

- ❑ Résultats strictement superposables à ceux obtenus chez les femmes ovariectomisées
- ❑ ↑ significative nb épisodes activité sexuelle satisfaisante par rapport au départ + 1.92 sous T par 4 semaines vs + 0.54 / placebo, soit une différence de 1.38
- ❑ 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

**□ Jusque 2006 tous les essais cliniques randomisés de traitement par la testostérone ont porté sur des femmes sous oestrogènes, + progestatif si uterus**

**□ Les risques potentiels liés à l'utilisation des oestrogènes chez la femme ménopausée :**

- thrombose veineuse, accident cardio-vasculaire
- cancer du sein voire de l'endomètre

**sont un frein à l'utilisation de la testostérone.**

**□ Une oestrogénothérapie concomittante est-elle réellement requise pour l'efficacité et la sécurité du traitement transdermique par la testostérone?**

# APHRODITE

## Patchs de Testosterone chez des femmes ménopausées avec TDSH ne prenant pas d'oestrogènes

*Davis et al NEJM 2008*

-811 femmes ménopausées naturellement ou  
chirurgicalement

-Même protocole que études précédentes hormis que:

-pas de traitement oestrogénique ni progestatif

-patchs 300 ou 150  $\mu\text{g}$ , ou placebo

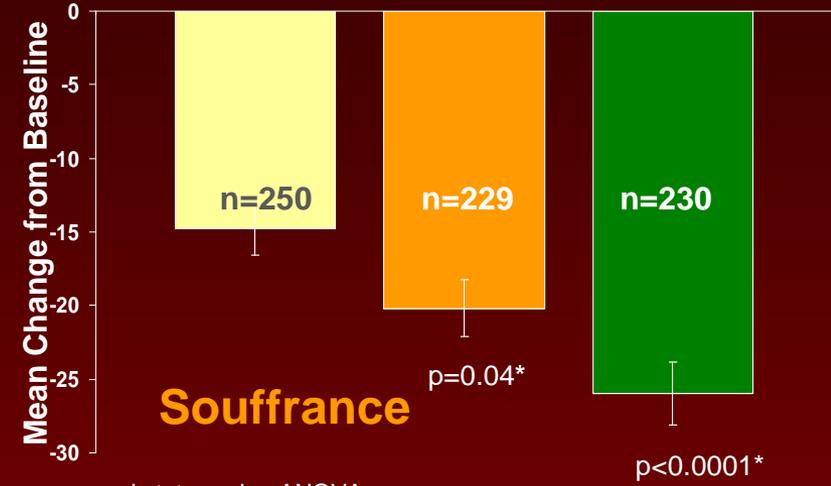
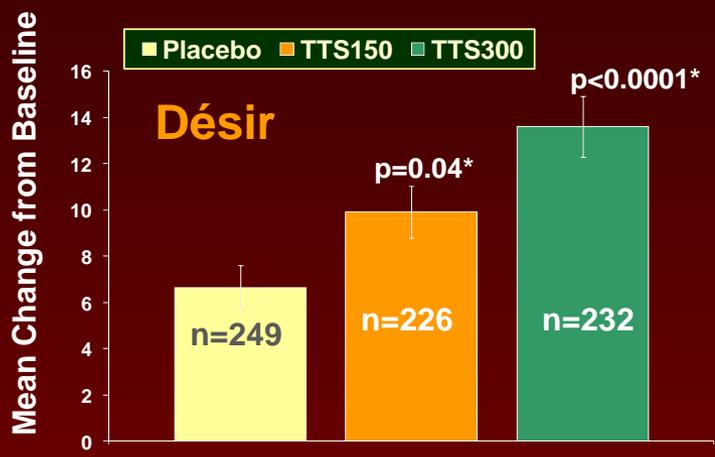
-un an, extension optionnelle une autre année



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

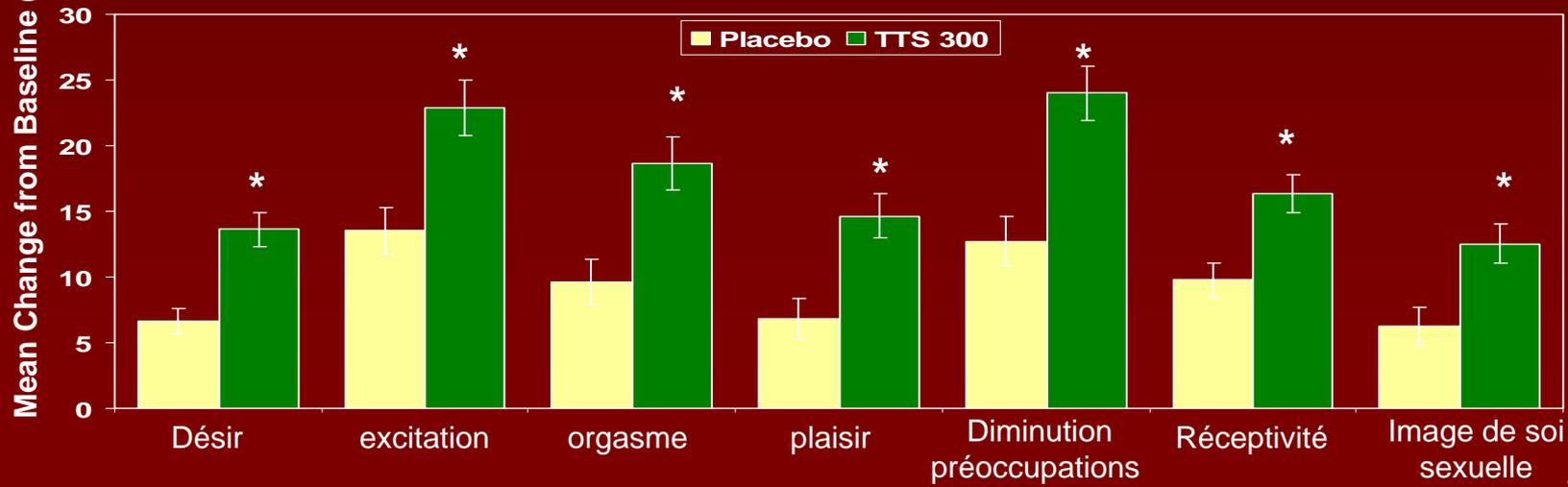
| EVALUATION APRES 24 sem.<br>SEXUAL ACTIVITY LOG | PLACEBO | TESTOST. | DIFFERENCE<br>TEST - PLAC | p       |
|---|---------|----------|---------------------------|---------|
| Sans oestrogènes<br>APHRODITE, 150 µg           | + 0.73  | + 1.18   | +0.35                     | 0.11    |
| Sans oestrogènes<br>APHRODITE, 300 µg           | + 0.73  | + 2.12   | +1.6                      | <0.0001 |
| ↓ Avec oestrogènes ↓                            |         |          |                           |         |
| Ménopause naturelle<br>INTIMATE NM 1, 300 µg    | + 0.54  | + 1.92   | +1.38                     | <0.0001 |
| Ménopause chirurgicale<br>INTIMATE SM 1, 300 µg | + 0.98  | + 2.1    | +1.11                     | 0.0003  |
| Ménopause chirurgicale<br>INTIMATE SM 2, 300 µg | + 0.73  | + 1.56   | 1.15                      | 0.001   |

# Effets des patchs de T sur le désir, la souffrance psychologique, et chacun des score du Profile of Female Sexual function chez des femmes ménopausées ne recevant pas d'oestrogènes (Davis et al 2008)



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

## Profile of Female Sexual Function



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

# Etude APHRODITE: CONCLUSIONS

- ❑ **Chez les femmes ménopausées qui souffrent de TDSH et ne prennent pas d'estrogènes,**
- ❑ **le traitement par 300 µg/j de testost. transdermique a une efficacité semblable à celle observée précédemment chez les femmes ménopausées sous oestrogènes**
  - **amélioration modérée mais significative du désir et de la fréquence de l'activité sexuelle satisfaisante**
  - **ainsi que chacun des paramètres du profile of Female Sexual Function**
  - **Et réduction significative de la souffrance psychologique**

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

# Quelle est la signification clinique des bénéfices du traitement par testostérone transdermique chez les femmes ovariectomisées avec TDSH ?

*(Kingsberg et al 2007, 132 femmes représentatives de la population de femmes ovariectomisées ayant complété les études INTIMATE)*

| <b>Proportion de femmes rapportant un bénéfice « significatif »</b> | <b>placebo<br/>n = 68</b> | <b>testostérone<br/>n = 64</b> | <b>p value</b>   |
|---|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>Bénéfice significatif dans l'ensemble</b>                        | <b>21<br/>(31%)</b>       | <b>33<br/>(52%)</b>            | <b>&lt; 0.05</b> |
| <b>Augment. significative activité sexuelle</b>                     | <b>21<br/>(31%)</b>       | <b>35<br/>(55%)</b>            | <b>&lt; 0.02</b> |
| <b>Augment. significative du désir sexuel</b>                       | <b>23<br/>(34%)</b>       | <b>34<br/>(53%)</b>            | <b>&lt; 0.05</b> |
| <b>Le traitement a répondu à leur attente</b>                       | <b>18<br/>(37%)</b>       | <b>30<br/>(47%)</b>            | <b>&lt; 0.05</b> |

# Quelle est la signification clinique des bénéfices du traitement par testostérone transdermique chez les femmes ovariectomisées avec TDSH ?

*(Kingsberg et al 2007, 132 femmes représentatives de la population de femmes ovariectomisées ayant complété les études INTIMATE)*

| Augmentations moyennes / départ paramètres efficacité selon que bénéfice significatif ou pas au plan clinique | Bénéfice significatif au plan clinique | Bénéfice non significatif au plan clinique | P value |
|---|--|--|---------|
| Fréquence des activités sexuelles satisfaisantes par 4 semaines   | + 4.4                                  | + 0.5                                      | < 0.001 |
| Sexual desire score   | + 21                                   | +2.9                                       | < 0.001 |
| Personal distress score   | - 36.5                                 | - 8.8                                      | < 0.001 |

# Evaluation de la signification clinique du bénéfice lié au traitement: conclusions

- ❑ 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

# CONCLUSIONS des études P&G

- ❑ **A la dose de 300 µg, le patch de testostérone améliore significativement la fonction sexuelle des femmes avec TDSH et faillite de l'activité ovarienne**
  - **Par ovariectomie**
  - **Ou ménopause 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 TDSH**

**Les effets bénéfiques des patchs de T sur la fonction sexuelle des femmes avec TDSH constituent-ils pour autant une preuve du rôle d'un déficit en T à l'origine de cette dysfonction?**

**Beaucoup d'éléments permettent d'en douter**

- ❑ Le fait que l'administration de testostérone ait compensé un déficit en cette hormone n'est pas prouvé:**
  - 1. Le manque de sensibilité des dosages de testostérone ne permet pas un diagnostic individuel de déficit chez la femme ménopausée**

**2. Sous patch à 300 µg, dose minima efficace, la testostérone sérique des femmes ménopausées recevant ou non des oestrogènes se situait au dessus de la norme préménopausique**

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

*Valeurs médianes*

*(Shifren et al 2006, Davis et al, 2006, 2008)*

### 3. Corrélations testostérone-fonction sexuelle ne se sont pas confirmées chez la femme ménopausée

| Auteur                | Nb cas | Type age                      | Hormones mesurées     | Conclusions  |
|-----------------------|--------|-------------------------------|-----------------------|--|
| Davis 2005            | 1423   | transversale.<br>18-75 y      | TT, TL, AD,<br>SDHA   | Correlations FS-SDHA<br>mais pas testostérone        |
| Santoro<br>2005       | 2962   | transversale<br>42-52 y       | TT, ITL               | Correlations minimales<br>désir-TT, excitation-ITL   |
| Van der<br>Stege 2008 | 81     | transversale<br>mén. préc.    | TT, BT, AD?<br>SDHA   | Pas corrélation<br>hormones Fonction Sex             |
| Garcia 2008           | 101    | transversale                  | TT, SHBG,<br>AD, SDHA | Pas corrélation<br>hormones FSFI                     |
| Gotmar 2008           | 6908   | transversale<br>60-70 y       | TT, ITL               | Pas corrélation avec<br>bien être sexuel             |
| Dennerstein<br>2005   | 438    | longitudinale<br>trans. menop | TT, SHBG              | Pas corrélation FS et T,<br>mais corrélation avec E2 |
| Gracia 2007           | 391    | longitudinale<br>trans. menop | TT, SHBG,<br>SDHA     | Corrélation FS et SDHA<br>mais pas TT                |

## 4. Plusieurs études prospectives ne retrouvent pas d'impact de l'ovariectomie bilatérale sur la fonction sexuelle des femmes en période d'activité génitale, (comparaison ovariectomie/conservation)

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

Toutes les femmes ovariectomisées ou complétant leur ménopause avaient été mises sous oestrogènes. (hystérectomisées pour pathologie bénigne)



**5. Certaines études avec analyses de regression multiples des prédicteurs du manque de désir ne trouvent qu'un impact limité ou nul à ménopause. Ex Carvalho et Nobre 2009, 237 portugaises**

| <b>Classe de prédicteurs</b>   | <b>Prédicteur individuel significatif</b>   |
|--|---|
| <b>Psychopathologie (8%)</b>   | <b>Psychoticisme (+, p&lt;.01)</b>  |
| <b>Convictions sexuelles (15%)</b>                                   | <b>Conservatisme sexuel (-, &lt;.01)<br/>Convictions liées à age (-, &lt;.01)</b>       |
| <b>Pensées automatiques négatives (43%)</b>                          | <b>Echec/retrait (-), Passivité/contrôle (+)<br/>Manque fantasmes (-) (3x &lt;.001)</b> |
| <b>Emotions pendant l'acte (15%)</b>                                 |   |
| <b>Ajustement dyadique du couple (30%)</b>                           | <b>Affection dans le couple,<br/>Cohésion du couple (tous 2+, &lt;.001)</b>             |
| <b>Problèmes médicaux: ↓ désir, p&lt;.01</b>                         | <b>Age (-, &lt;.001)</b>  |
| <b>Ménopause: seule classe de prédicteur sans effet significatif</b> | <b>pas de différence significative désir selon que pré-, péri, ou post-ménop</b>        |



# L'effet de la testostérone sur le TDSH serait-il un effet pharmacologique, et non physiologique ???

- Deux facteurs biologiques pour l'instant difficiles à appréhender pourraient aussi contribuer à expliquer le manque apparent de concordance T-désir sexuel féminin
  - Variations individuelles de la sensibilité à la T, fonction du polymorphisme du gène du récepteur androgénique (SNP, longueur des répétitions CAG)
  - Variations individuelles de la production intracrane de la T, qui chez certaines femmes peut compenser un déficit de sécrétion exocrine

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

- ❑ 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
- ❑ Des résultats préliminaires d'une étude en cours de Basson et Labrie suggèrent que la population de 102 femmes avec troubles du désir et/ou de l'excitation qu'ont explorées diffère de leur groupe témoin par une ↓ du glycuronide d'androsterone, métabolite de la T formée dans la cellule cible, mais pas par la T circulante

**Même si l'effet bénéfique de la T s'avérait d'ordre pharmacologique, il est suffisamment marqué pour justifier son utilisation thérapeutique à condition:**

---

- ❑ Que la tolérance de l'administration de T aux femmes ménopausées se confirme satisfaisante**
  - Principaux risques potentiels: hirsutisme, maladies CV, cancers du sein et de l'endomètre**
  
- ❑ Qu'elle soit associée chaque fois que possible et souhaitable à une intervention psychologique minimum**

# Résumé des effets indésirables (EI) des 52 premières semaines de l'étude APHRODITE

| <i>(Davis et al 2008)</i>              | Placebo<br>N=277 | TTS 150<br>N=267 | TTS 300<br>N=267 |
|--|------------------|------------------|------------------|
|  | %Patients        | %Patients        | %Patients        |
| <b>Patients with EI</b>                | <b>87.7</b>      |                  | <b>87.6</b>      |
| <b>EI sérieux</b>                      | <b>3.2</b>       |                  | <b>3.4</b>       |
| <b>Arrêts pour EI</b>                  | <b>19.1</b>      |                  | <b>13.9</b>      |
| <b>EI les plus fréquents</b>           |                  |                  |                  |
| <b>Réactions au site d'application</b> | <b>49.5</b>      |                  | <b>52.8</b>      |
| <b>Hirsutisme</b>                      | <b>10.5</b>      | <b>11.6</b>      | <b>19.9</b>      |
| <b>Infection respiratoire</b>          | <b>8.3</b>       |                  | <b>8.6</b>       |
| <b>EI Gynécologiques</b>               |                  |                  |                  |
| <b>Cancer du sein</b>                  | <b>-</b>         | <b>1 case</b>    | <b>2 cases</b>   |
| <b>Métrorragies (non ovariect.)</b>    | <b>2.6</b>       | <b>2.7</b>       | <b>10.6%</b>     |

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

# Etude cas-contrôle rétrospective des EI du traitement par la T chez la femme dans le GP Research database anglais *(van Staa & Sprafka 2009)*

| EFFET INDESIRABLE                   | RR ajusté | Intervalle conf. |
|-------------------------------------|-----------|------------------|
| Insuffisance coronarienne           | 1.02      | 0.7-1.47         |
| Infarctus du myocarde               | 0.88      | 0.39-2.02        |
| Insuffisance circulatoire cérébrale | 0.95      | 0.42-2.17        |
| Accident vasculaire cérébral        | 1.26      | 0.51-3;51        |
| Cancer du sein                      | 0.78      | 0.44-1.37        |
| Cancer utérus/endomètre             | 0         | -                |
| Effets androgéniques: tous          | 1.55      | 1.21-1.97        |
| Acné                                | 1.65      | 1.1-2.16         |
| Raucité de la voix                  | 3.34      | 1.27-8.8         |
| Alopécie                            | 1.18      | 0.75-1.85        |
| hirsutisme                          | 1.58      | 1.01-2.46        |

2100 F traitées, 6300 T, Implants: 72%, Injections: 8%, suivi moyen 4.4 ans



## L'incidence du cancer du sein invasif ne semble pas signif. augmentée chez les australiennes qui ont reçu de la testostérone pour un problème de libido (*Davis et al 2009*)

- ❖ 631 femmes traitées par la testostérone en moyenne 1.3 ans et suivies en moyenne 6.7 ans
- ❖ Toutes avaient reçu simultanément oestrogènes
- ❖ Comparées après appariement à la population générale du même état
- ❖ RR cancer invasif/ population générale: 1.35 (IC 0.76-2.38)
- ❖ Critiques méthodologiques grpe Boston (*Hall et al in press*)
- ❖ Autres études discordantes:
  - ❖ Autre étude australienne implants T+E2+P: pas ↑ signif incidence mais incidence 2 fois moindre si pas de P (*Dimitrakakis et al 2004*)
  - ❖ 3 études US methyl-T + oestrogènes conjugués: pas ↑ incidence dans la plus importante en taille mais ↑ dans les 2 plus petites

# L'administration prolongée de testostérone ne stimule pas l'endomètre des transsexuels XX *(Perrone et al, 2009)*

- ❑ Endomètre de 27 transsexuels XX sous 300 mg/mois d'ester de T depuis > 12 mois (moyenne: 33.6 m)
- ❑ Comparé à celui de:
  - 13 femmes jeunes en phase folliculaire
  - 30 femmes ménopausées
- ❑ Histopathologie:
  - Endomètre inactif comparable à end. atrophique F ménop.
  - Petits polypes dans 5 cas sur 27
- ❑ Immunohistochimie:
  - Expression du marqueur de prolifération Ki-67 plus faible que chez F jeunes et semblable à celle des F ménopausées
- ❑ **CONCLUSION:** la T exogène ne stimulait pas la prolifération de l'endomètre de ces TSX et pouvait avoir un effet atrophique

# CONCLUSION I

- ❑ L'administration de testostérone augmente significativement le désir et toute une série d'autres paramètres sexuels dont la satisfaction chez la femme ménopausée qui souffre de TDSH, que la ménopause soit chirurgicale ou naturelle, et qu'elle prenne ou non des oestrogènes
- ❑ Il n'est pas possible à ce jour de savoir si le mécanisme de l'amélioration sexuelle est physiologique ou pharmacologique. Les études prenant en compte la production intracrane de T par le dosage du glycuronide de T devraient contribuer à éclaircir ce point
- ❑ Les premiers résultats à court ou moyen terme des évaluations de la tolérance sont rassurants. Mais seuls des essais en double insu portant sur des périodes plus prolongées et utilisant comme critère principal les risques cardiovasculaires et oncologiques permettront une évaluation précise des risques à long terme



## CONCLUSION II

- ❑ Il est peu vraisemblable que l'administration de T solutionne tous les TDSH de la femme ménopausée, pathologie multifactorielle qui implique particulièrement constamment des facteurs psychologiques et interpersonnels.
- ❑ L'intérêt de combiner une aide psycho-sexologique doit être évaluée dans chaque cas, car elle potentialiserait souvent les résultats.
- ❑ Dans ces conditions l'administration de T a sa place dans l'arsenal thérapeutique des TDSH, soit en première intention en cas de corrélation chronologique étroite du TDSH avec la ménopause, soit en complément d'une approche psychosexologique  $\pm$  conjugale dont elle pourrait booster l'effet