

LA TESTOSTÉRONE
EN DÉBATS:
UNE HORMONE
POUR LES FEMMES ?

CAROL BURTE

CANNES-MONACO

Pelvic Health

NOVOTEL-MONACO
7 & 8 DÉCEMBRE 2023



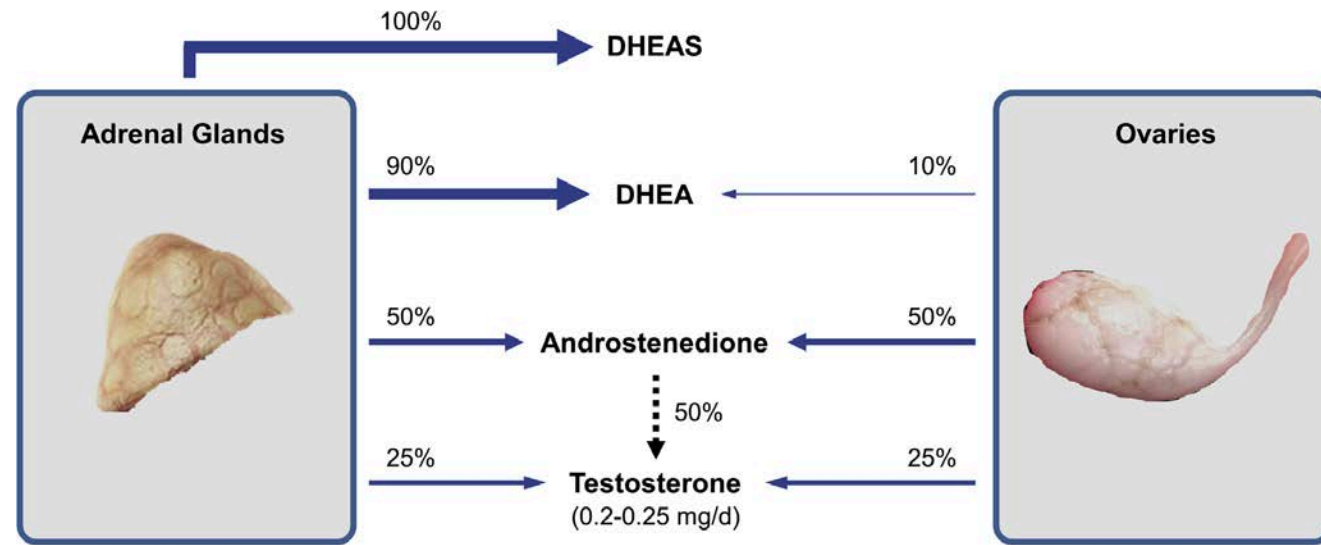
GYNÉCOLOGIE
UROLOGIE
GASTRO-ENTÉROLOGIE
MÉDECINE SEXUELLE
ANDROLOGIE

ONCOLOGIE
FERTILITÉ
IMAGERIE
RÉÉDUCATION
...



La testostérone est une hormone féminine

- Production de testostérone avant ménopause: environ 0,20 à 0,25 mg/jour.
- La T et ses précurseurs sont synthétisés par les ovaires et les glandes surrénales,
- Taux: 300 à 400 pmol/l, similaires à ceux de l'estradiol.
- Environ 50 % de la T circulante est produite par conversion périphérique des précurseurs androgènes



PARISH, Sharon J., SIMON, James A., DAVIS, Susan R., *et al.* International Society for the Study of Women's Sexual Health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. *Journal of Women's Health*, 2021, vol. 30, no 4, p. 474-491.

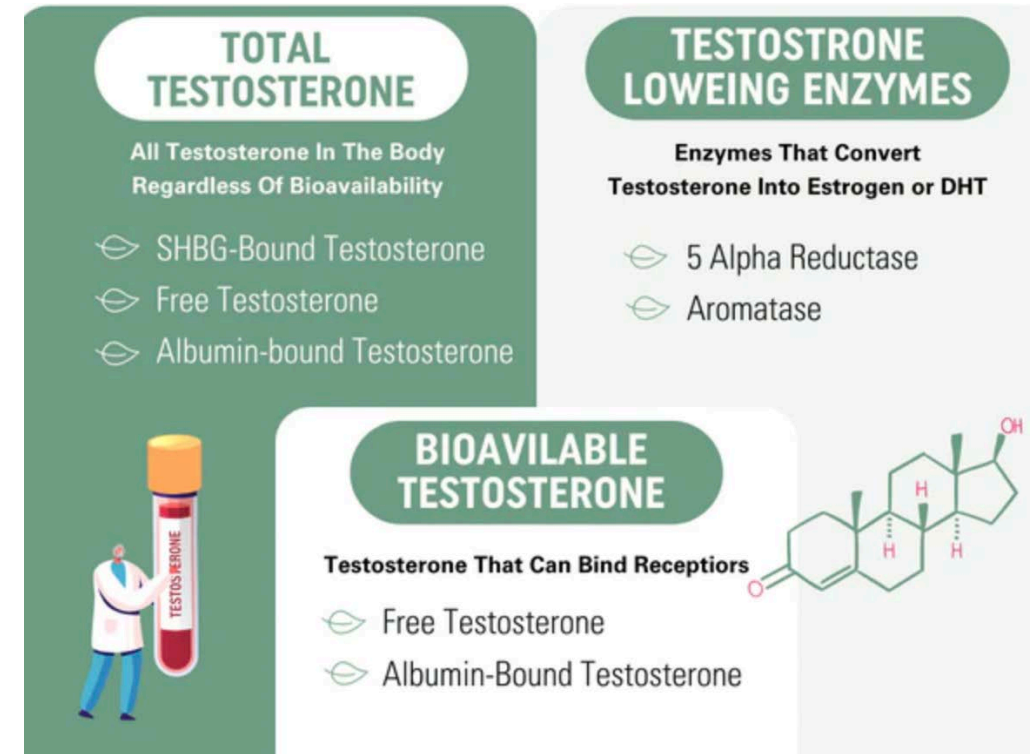
Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-376.

Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, *et al.* Androgens during the reproductive years: what is normal for women? *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5382-5392.

Davison S, Bell R, Donath S, *et al.* Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-3853.

La testostérone est une hormone féminine

- La T est faiblement liée à l'albumine (30 à 45%) et fortement à la SHBG (65%), 1 à 3% circulant sous forme de T libre.
Diminution des taux avec l'âge
- La T agit directement ou via son métabolisme 5α DHT ou son aromatisation en E2
- Influence la différenciation sexuelle des organes génitaux et du cerveau, détermine les caractères sexuels secondaires, contribue au maintien de leur état fonctionnel à l'âge adulte, et module le comportement sexuel.
- La 5α DHT est l'androgène le plus puissant et présente l'affinité de liaison la plus élevée avec le récepteur des androgènes (AR)



La testostérone : action centrale



- Le cerveau : cible importante des hormones sexuelles tout au long de la vie.
- Le désir semble modulé par l'œstradiol
- La T module positivement le désir sexuel chez les femmes : stimulation directe du récepteur ou par sa conversion en E2 et sa liaison ultérieure aux récepteurs d'œstrogènes ??
- L'œstrogénothérapie seule chez les femmes ménopausées : amélioration faible à modérée de la fonction sexuelle.
- Femmes ménopausées traitées par gel d'œstradiol + testostérone avec soit un inhibiteur de l'aromatase soit et un placebo, la TT et la TL normalisée a été associée à une amélioration de la satisfaction sexuelle, du bien-être et de l'humeur.
- La conversion de la T en E2 ne serait pas nécessaire

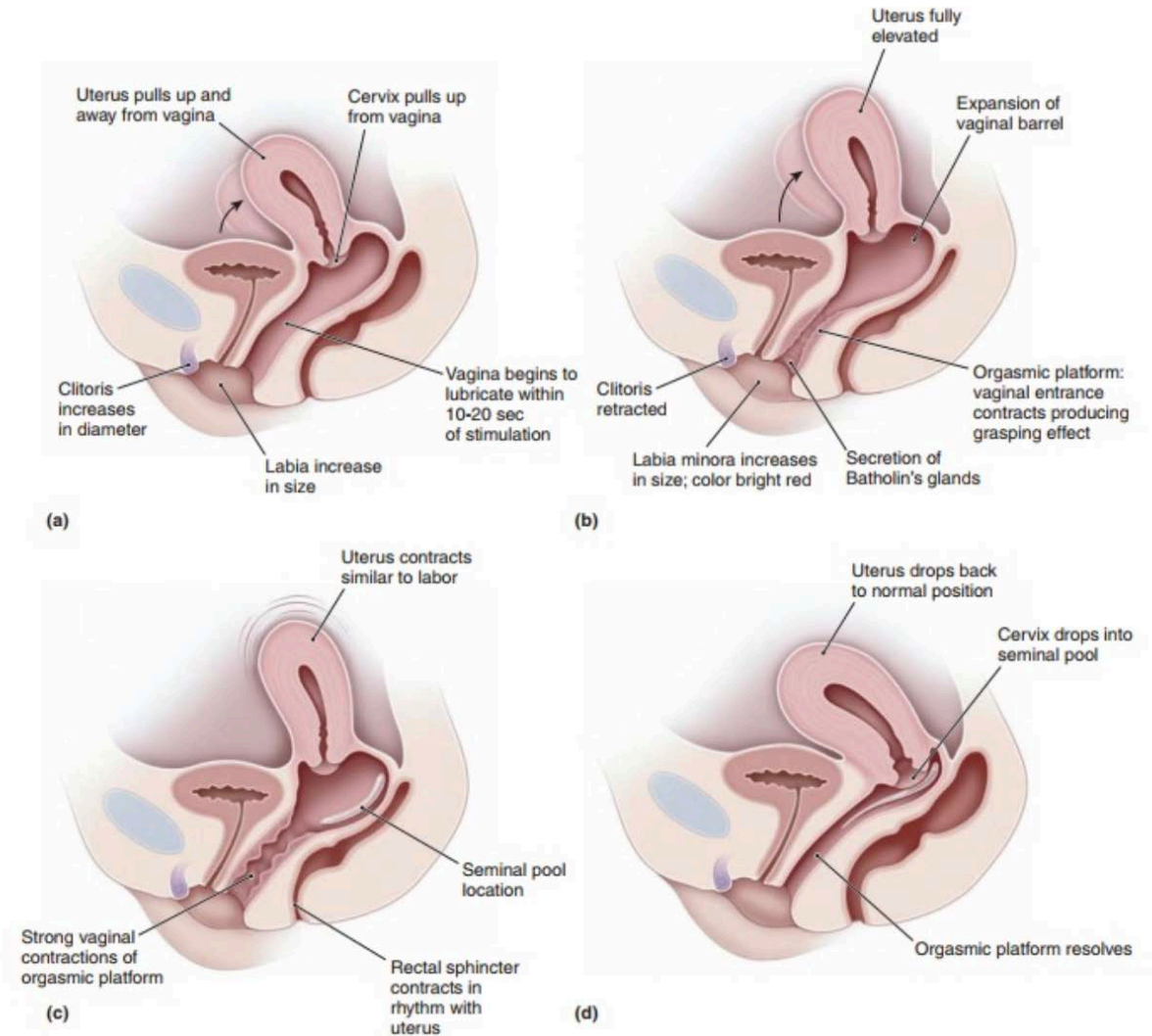
Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002;77 Suppl 4:S42-S48.

Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav* 2016;78:178-193.

Davis SR, Goldstat R, Papalia MA, et al. Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:37-45.

La testostérone : action périphérique

- Excitation sexuelle : vasocongestion et lubrification vaginale, par augmentation du flux sanguin vers le clitoris, la vulve, les lèvres et le vagin.
- Neuro transmetteur : NO , modulé par les hormones.
- Les œstrogènes régulent la structure et la fonction des organes génitaux et modifient la réponse d'excitation sexuelle génitale chez les femmes
- Présence de récepteurs aux androgènes dans tous les tissus génito-urinaires: vagin, clitoris, lèvres, vestibule, vessie et structures de soutien du plancher pelvien.
- La T est métabolisée en 5α DHT dans les tissus périphériques.



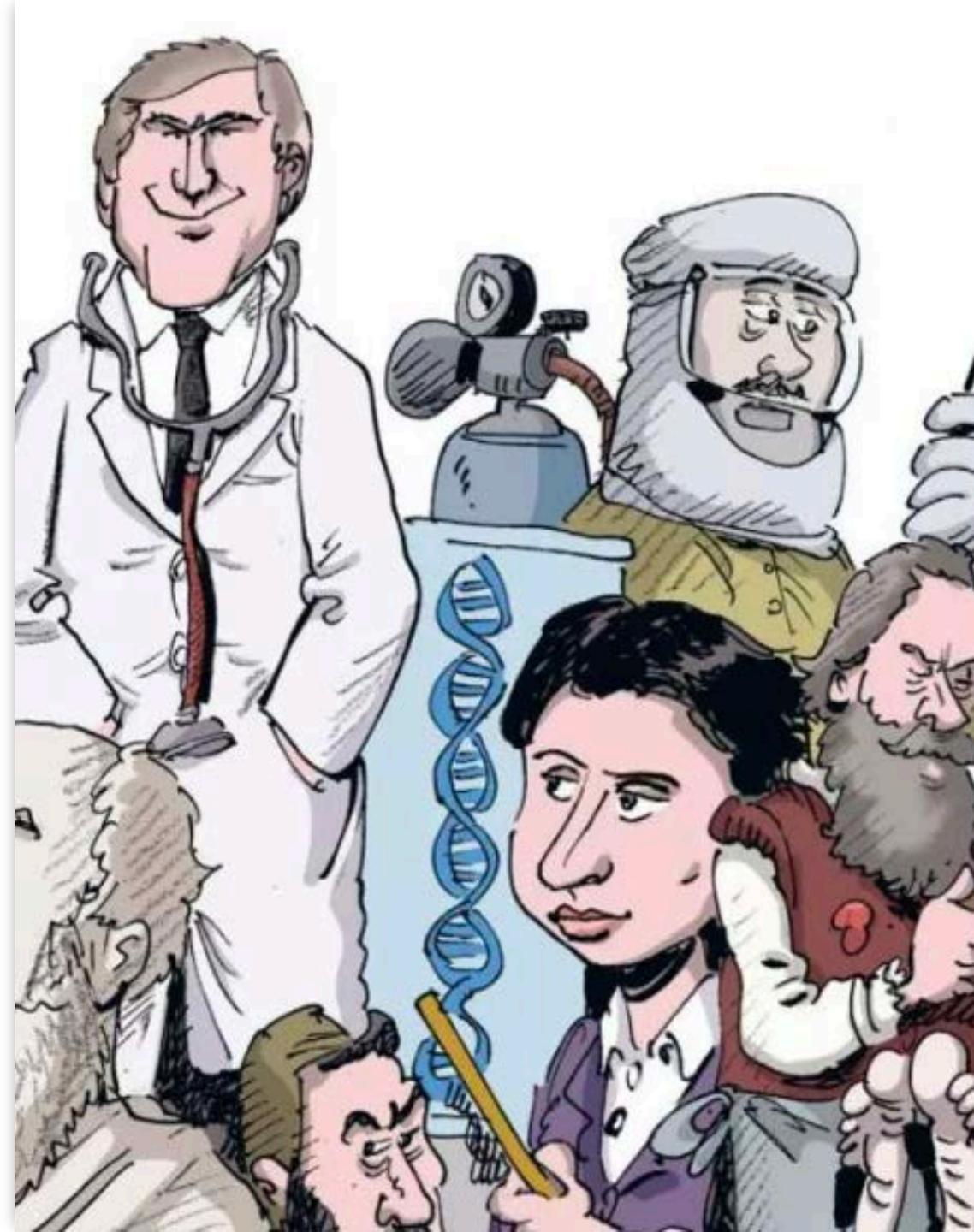
Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. J Sex Med 2010;7:2925-2946.

Traish A, Vignozzi L, Goldstein I, et al. Role of androgens and estrogens in female genitourinary tract structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. Sex Med Rev 2018;5:558-571.

Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Testosterone/estradiol ratio regulates NO-induced bladder relaxation and responsiveness to PDE5 inhibitors. J Sex Med 2012;9:3028-3040.

La testostérone chez la femme : une vieille histoire

- Isolement puis synthèse en 1935
- Prescrit chez la femme autant que chez l'homme: troubles menstruels, cancer du sein avancé
- Effets secondaires : virilisation et augmentation du désir sexuel
- Recherche depuis les années 90
- Non autorisé actuellement: hétérogénéité des populations , petits effectifs, modalités d'évaluation.
- Consensus international de 10 sociétés savantes en 2019: gynéco, obstétrique, ménopause, endocrinologie, médecine sexuelle: indication basée sur les preuves dans la baisse du désir sexuel chez la femme.
- Recommandations : International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) 2021. Indication= troubles du désir sexuel hypoactif de la femme (HSDD)



▼ 17 Affections liées à la santé sexuelle

▼ Dysfonctions sexuelles

▼ HA00 Trouble du désir sexuel hypoactif

HA00.0 Trouble du désir sexuel hypoactif, généralisé

HA00.1 Trouble du désir sexuel hypoactif, situationnel

HA00.2 Trouble du désir sexuel hypoactif, acquis, généralisé

HA00.3 Trouble du désir sexuel hypoactif, acquis, situationnel

HA00.Z Trouble du désir sexuel hypoactif, sans précision

▼ HA01 Trouble de l'excitation sexuelle

▶ **HA01.0** Trouble de l'excitation sexuelle de la femme

▶ **HA01.1** Dysfonction érectile chez l'homme

HA01.Y Autres trouble de l'excitation sexuelle

HA01.Z Trouble de l'excitation sexuelle, sans précision

▼ HA02 Troubles de l'orgasme

▶ **HA02.0** Anorgasmie

HA02.Y Autres troubles de l'orgasme

HA02.Z Troubles de l'orgasme, sans précision

▶ **HA03** Troubles de l'éjaculation

▶ **GC42** Dysfonctionnement sexuel associé à un prolapsus des organes pelviens

HA0Y Autres dysfonctions sexuelles

HA0Z Dysfonctions sexuelles, sans précision

▼ Troubles sexuels avec douleurs

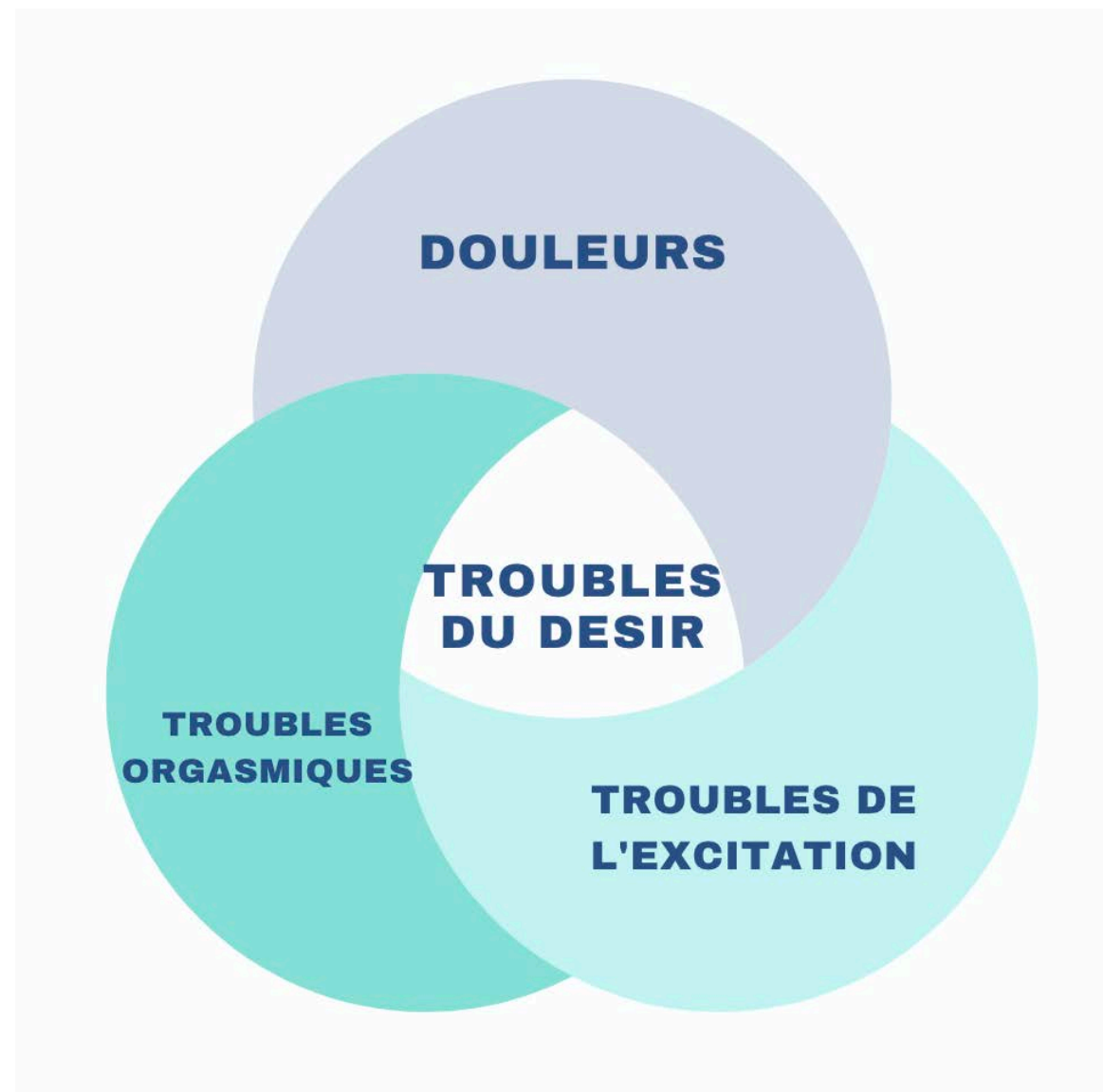
▶ **HA20** Trouble de la pénétration sexuelle douloureuse

GA12 Dyspareunie

HA2Y Autres troubles sexuels avec douleurs

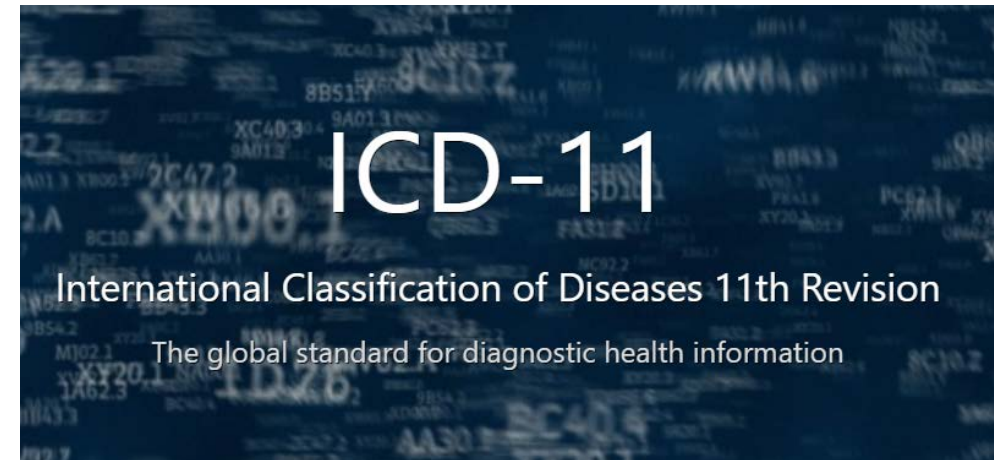
HA2Z Troubles sexuels avec douleurs, sans précision

Les dysfonctions sexuelles féminines



Le trouble du désir sexuel hypoactif

- Absence ou forte diminution du désir ou de la motivation à pratiquer une activité sexuelle, qui se manifeste par l'un des éléments suivants:
- 1) désir spontané faible ou inexistant (pensées ou fantasmes sexuels)
- 2) désir faible ou inexistant en réponse aux signaux et aux stimulations érotiques
- 3) incapacité à maintenir le désir ou l'intérêt pour l'activité sexuelle une fois celle-ci commencée.
- La diminution ou l'absence de désir spontané ou réactif ou l'incapacité à maintenir le désir ou l'intérêt pour l'activité sexuelle est apparue de manière épisodique ou persistante sur une période d'au moins plusieurs mois et est associée à une souffrance cliniquement significative.



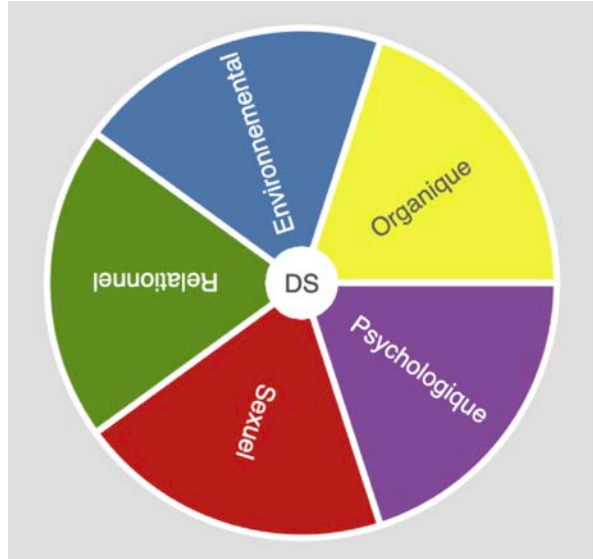
<https://icd.who.int/browse11/l-m/fr>

Epidémiologie

- Ne pas confondre TROUBLE et DYSFONCTION
- + de 40 % des femmes ont des symptômes sexuels, mais très peu déclarent une détresse personnelle liée à la sexualité
- Chiffres très variables : époques, pays.
- Très peu consultent
- DSF plus fréquentes chez les femmes âgées de **45 à 64 ans** que chez les femmes plus jeunes ou plus âgées.



Testostérone ? Oui mais évaluer d'abord



Evaluation du symptôme

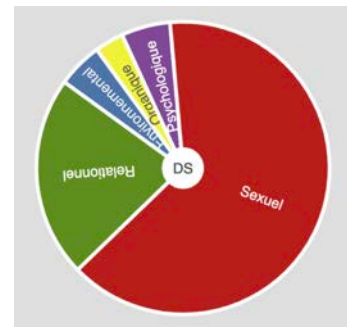
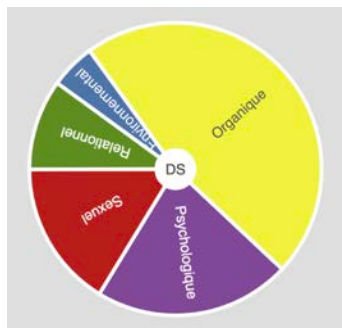
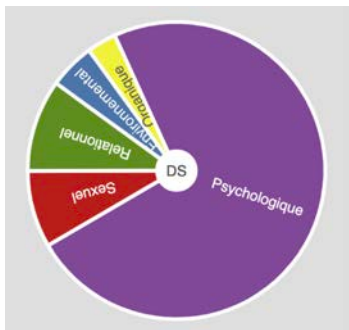
Evaluation de la fonction sexuelle (désir, plaisir ,
orgasme , douleurs, satisfaction..) et de la sexualité

Antécédents sexuels , médicaux, psychologiques

Evaluation médicale, examen clinique, paraclinique

Evaluation du couple

Evaluation des facteurs contributifs (modèle bio
psycho social)



Testostérone ? Oui mais dans une approche multimodale et intégrative

SEXOTHERAPIES :

Thérapies cognitives et comportementales

Thérapies à médiation corporelle

Thérapies de communication

Sexo analyse

Thérapies émotionnelles

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX:

Médicaments vasoactifs

Médicaments du SNC

Médicaments psychoactifs

Traitements hormonaux locaux

Traitements hormonaux généraux

THÉRAPIES INTÉGRATIVES++



Quels médicaments pour les troubles du désir?

- Médicaments vasoactifs: IPDE5, prostaglandine: résultats discordants
- Médicaments du SNC: BREMELANOTIDE, FLIBANSERINE . Pas d'AMM en France
- Traitements hormonaux locaux : Estrogènes , DHEA (Prastérone)
- Traitements hormonaux généraux: THM - TIBOLONE
- Testostérone: hors AMM - consensus international et recommandation ISSWSH : post ménopause avec ou sans THM



NAPPI, Rossella E., *et al.* Medical treatment of female sexual dysfunction. *Urologic Clinics*, 2022 .

Davis SR, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy or Women. *Climacteric* 2019;22:429–34.

Parish SJ, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med* 2021;18:849–67.

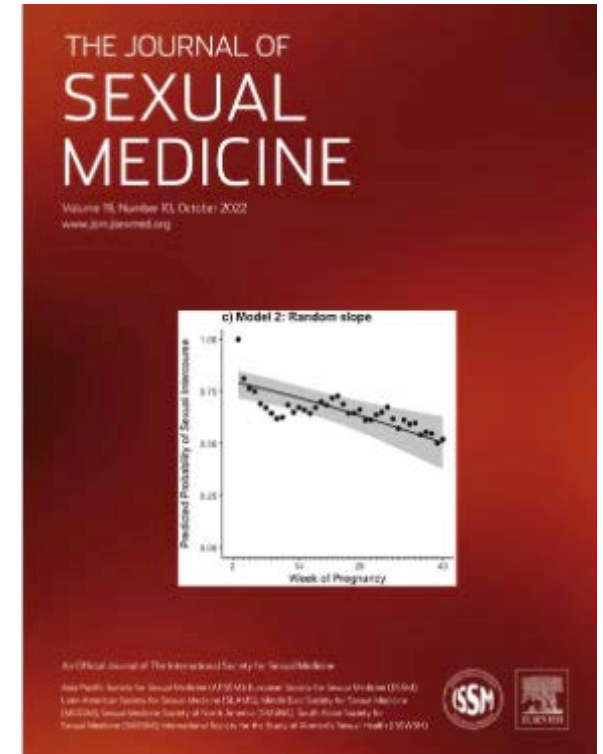
Recommandations ISSWSH pour l'utilisation de la T dans les troubles du désir sexuel hypoactif (HSDD)

- Les androgènes, dont la T, sont des hormones essentielles au développement et au maintien de l'anatomie et de la physiologie sexuelle féminine et modulent le comportement sexuel.
- La testostérone a de nombreuses actions physiologiques chez les femmes, par l'intermédiaire de son récepteur spécifique, directement et par conversion en 5α DHT ou en estrogènes.
- Il n'existe pas de taux de T permettant de diagnostiquer la baisse du désir sexuel ou de l'utiliser comme cible thérapeutique.
- La concentration de T totale est le meilleur dosage pratique.
- La testostérone totale et la SHBG doivent être mesurées avant d'initier un traitement.



Recommandations ISSWSH pour l'utilisation de la T dans les troubles du désir sexuel hypoactif (HSDD)

- Une posologie appropriée doit permettre d'atteindre et de maintenir des taux de T totale dans la fourchette physiologique de la préménopause.
- 1/10 de la dose masculine standard de transdermique à 1 % doit être utilisé, soit environ 300 µg/jour ce qui permet généralement d'atteindre la plage physiologique normale de la préménopause.
- Les préparations de T, les formulations orales et les injections de testostérone ne sont pas recommandées
- Des évaluations supplémentaires et des stratégies alternatives peuvent être nécessaires pour évaluer l'échec d'un traitement à la testostérone, en particulier lorsque les taux de testostérone ou de SHBG sont élevés.



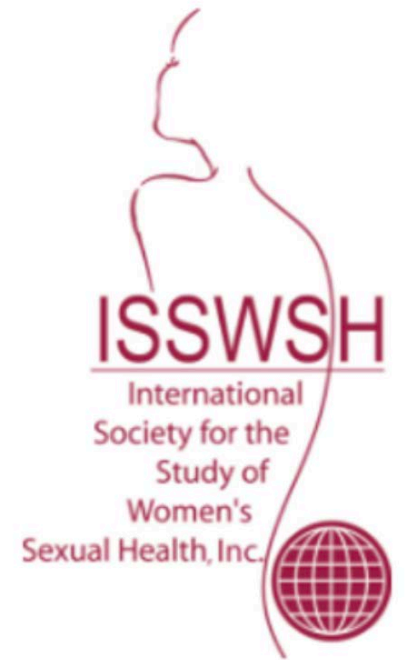
En pratique : Quand traiter ? Qui traiter ?

- Femmes ménopausées ou péri ménopausées avec diminution de l'intérêt sexuel avec ou sans diminution de l'excitation, avec une détresse personnelle et relationnelle amenant à rechercher un trt.
- Après évaluation complète et prise en charge des autres facteurs contributifs
- Les thérapies psychologiques et pharmacologiques (y compris la T) peuvent être combinées
- Contre-indications : Néoplasies hormonodépendantes- hyperandrogénie



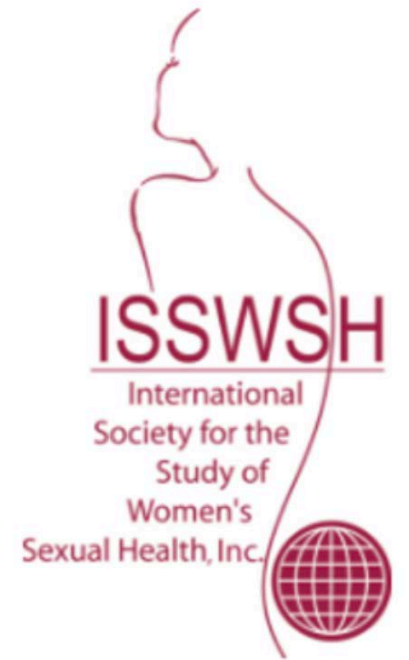
Quelle formulation ? Quelle dose ? Quel suivi?

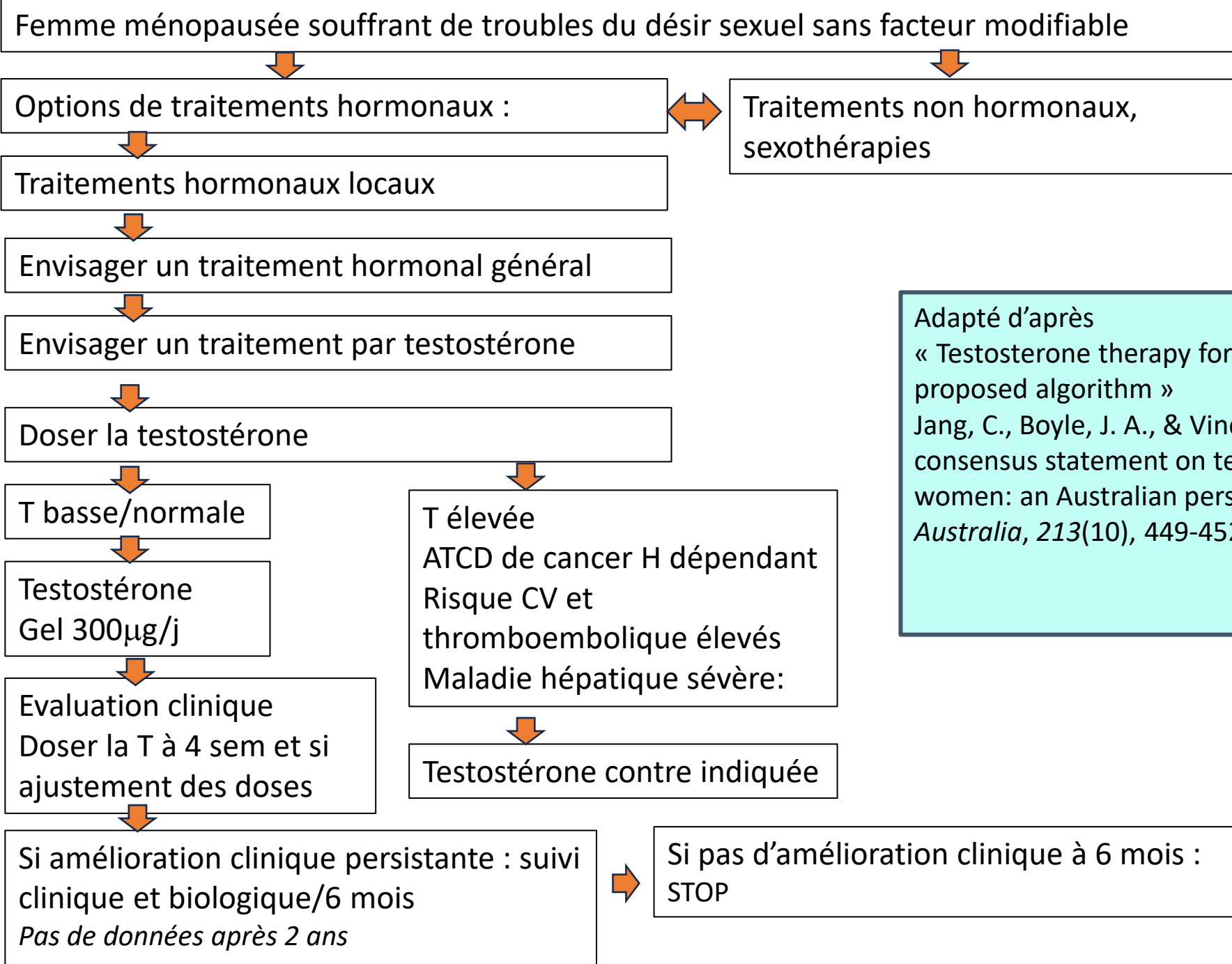
- Voie transdermique: patch , gel , crème ou spray
- Utiliser une formulation masculine si pas d'AMM (1/10° à 1/15° de la dose chez l'homme)
- A appliquer le matin sur la peau sèche et propre (mollet ,fesse, face externe de la cuisse)
- Les patientes doivent être informées du risque de transfert
- Les préparations magistrales: manque de preuves, variabilité de la concentration.
- Les préparations orales ou IM ne sont pas indiquées
- Obtenir un consentement éclairé (hors AMM)
- Efficacité sur le désir en moyenne à 6 ou 8 semaines, maximum à 12 semaines
- Surveillance clinique et biologique tous les 6 mois
- Poursuivre le traitement au moins 12 mois – Fenêtres thérapeutiques



Quelle surveillance biologique?

- Mesurer la T totale et la SHBG avant traitement
- Ne pas traiter si $T >$ limite supérieure de référence chez la femme non ménopausée
- La SHBG augmente si : estrogènes oraux , , contraceptifs oraux avec estrogènes, hyperthyroïdie non traitée , hormones thyroïdiennes.
- Mesurer la T totale à 3 et 6 semaines
- Objectif : taux de la femme avant la ménopause
- Aux taux supra physiologiques : risque d'acné , hirsutisme , modification de la voix.
- Dosages tous les 6 mois.
- Surveillance de la fonction hépatique et du profil lipidique
- Si pas d'amélioration des troubles du désir : envisager une autre approche.





Adapté d'après
 « Testosterone therapy for post-menopausal women:
 proposed algorithm »
 Jang, C., Boyle, J. A., & Vincent, A. (2020). Global
 consensus statement on testosterone therapy for
 women: an Australian perspective. *Medical Journal of
 Australia*, 213(10), 449-452.

La testostérone, une hormone pour les femmes ?

- La testostérone : une hormone féminine
- Les sociétés savantes se sont positionnées en faveur d'un traitement par la T
- Les recommandations de l'ISSWSH préconisent l'utilisation de la T chez des femmes ménopausées ou péri ménopausées souffrant de troubles du désir sexuel
- Pas d'effet indésirable grave si T physiologique mais résultats à court terme.
- Le traitement doit être encadré
- Le but est de maintenir un taux de T physiologique chez la femme non ménopausée
- Le trt par la T est à envisager dans une prise en charge globale et intégrative associant une évaluation biopsychosociale et d'autres approches médicamenteuses et sexologiques.

