



E. DE GOTTAL<sup>1</sup>, A. PINTIAUX<sup>1</sup>,  
A. BELIARD<sup>2</sup>, J.M. FOIDART<sup>1</sup>

## Les indications de l'androgénothérapie chez la femme

Les taux d'androgènes peuvent être diminués dans de nombreuses situations pathologiques et iatrogènes, mais également physiologiquement chez la femme âgée. La déficience androgénique affecte de nombreux systèmes.

La supplémentation androgénique améliorerait les fonctions cognitives, l'humeur, la libido, la qualité osseuse, la force et la fonction musculaires. Toutefois, ce traitement n'est actuellement pas recommandé en routine par les *Guidelines de l'Endocrine Society*.

Les androgènes peuvent entraîner de l'acné, une augmentation de la pilosité, une rauçité de la voix et une clitorimégalie, ces deux derniers effets indésirables étant rares. Ils influencent également le système cardiovasculaire en modifiant le profil lipidique, mais les données restent controversées.

La supplémentation en DHEA a été étudiée chez des femmes atteintes d'insuffisance surrénalienne. Il semblerait que 50 mg/j de DHEA soit la dose adéquate pour restaurer des taux d'androgènes physiologiques et améliorer ainsi les symptômes sans observer d'effets secondaires majeurs.

Il est toutefois recommandé de poursuivre les recherches parmi des groupes de patientes atteintes de déficience androgénique afin d'en définir précisément le syndrome clinique et d'étudier les effets de l'androgénothérapie.

1 Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR-Citadelle, Université, LIEGE.

2 Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU, Université, LIEGE.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Les androgènes sont essentiels chez la femme, car ce sont les précurseurs des estrogènes et les stéroïdes circulants les plus abondants. Ils jouent un rôle au niveau de la fonction ovarienne, du métabolisme osseux, du système cognitif, du comportement sexuel, mais aussi de l'anabolisme musculaire. Ils influencent également les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite. Ces androgènes sont produits par les ovaires, par les glandes surrénales et par la conversion périphérique de pro-hormones, en particulier dans le tissu adipeux et musculaire.

Lors d'un cycle spontané, les androgènes sériques sont, en ordre décroissant de concentrations, la déhydroépiandrostérone-sulfate (DHEA-S), la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione (A), la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT). La DHEA-S, la DHEA et l'A sont abondantes dans la circulation et doivent être considérées comme des pro-hormones nécessitant une transformation en T ou en DHT pour exercer leurs effets androgéniques [1].

Il existe de nombreuses situations entraînant une déficience androgénique. Chez les femmes atteintes d'une telle déficience, il semblerait qu'une androgénothérapie visant à rétablir des taux physiologiques d'androgènes améliorerait certains symptômes cliniques et psychiques.

### ■ LES SOURCES DE PRODUCTION DES ANDROGENES

#### 1. – La DHEA-S

Elle est produite uniquement par les glandes surrénales, à un taux de 3,5 à 20 mg/j. Les taux circulants varient de 1 à 4 µg/mL (pour une revue, voir *UpToDate*, "Androgen production and Therapy in women", L. Udoff, 2008). La DHEA est produite par les glandes surrénales (50 %), par les ovaires (20 %) et par la conversion périphérique de la DHEA-S (30 %). Le taux de production total est de 6 à 8 mg/j, et les taux circulants s'échelonnent entre 1 et 10 ng/mL.

- ▶ Les androgènes sont essentiels chez la femme.
- ▶ Une déficience androgénique peut être observée dans de nombreuses situations.
- ▶ 50 mg de DHEA par jour restaurent des taux plasmatiques physiologiques d'androgènes et améliorent la situation biologique, clinique et psychique.
- ▶ Des recherches ultérieures sont recommandées afin d'étudier les bénéfices et les risques de la supplémentation androgénique.

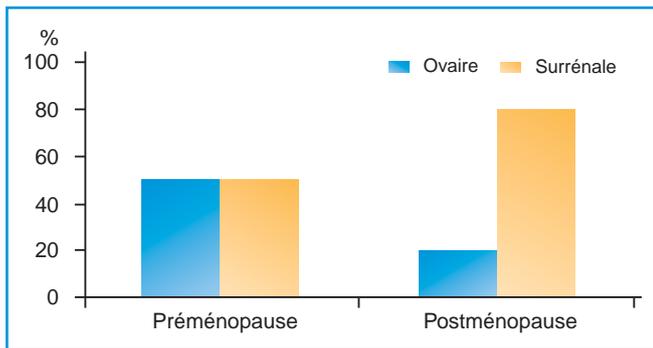


Fig. 1: Production d'androstènedione.

L'A est produite par les glandes surrénales et par les ovaires à parts égales avant la ménopause. Le taux de production quotidienne est de 1,4 à 6,2 mg, et les taux circulants s'étalent de 0,5 à 2 ng/mL. Chez la femme ménopausée, la majeure partie de la production (80 %) se fait au niveau des glandes surrénales (fig. 1) [2, 3].

## 2. – La T

Elle est synthétisée par les glandes surrénales (25 %), par les ovaires (25 %) et par la conversion périphérique de l'A (50 %). La production est de 0,1 à 0,4 mg/j et les taux circulants varient de 0,2 à 0,7 ng/mL, avec un taux minimal durant la phase folliculaire précoce, suivi d'une augmentation de 20 % à mi-cycle. La T circulante est principalement liée à une protéine, la *sex hormone binding globulin* (SHBG), mais aussi à l'albumine, avec seulement 1 à 2 % de T libre dans le plasma. C'est pourquoi toute élévation du taux de SHBG, par exemple due à la prise d'estrogènes par voie orale, réduit le taux de T libre et donc le taux de T active. La figure 2 compare la production de T par l'ovaire et les autres sites de production (surrénale et conversion périphérique) en préménopause et en postménopause.

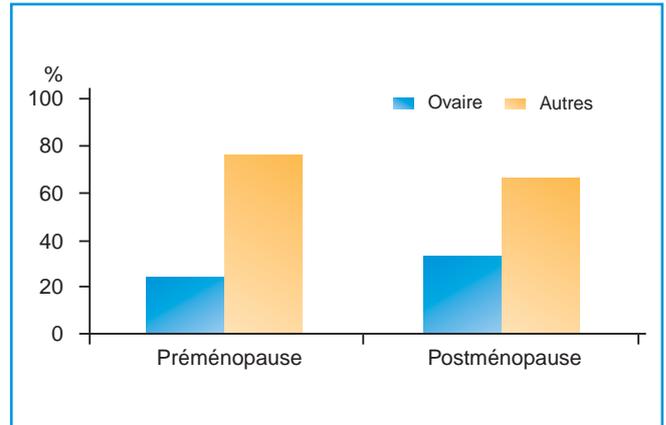


Fig. 2: Production de testostérone.

## 3. – La DHT

Elle est principalement produite en périphérie par la conversion de la T et est présente en circulation à des taux très faibles.

Le **tableau I** résume les sites de production, les taux de production et les taux circulants des différents androgènes.

## ■ LES ROLES DES ANDROGENES

Les androgènes sont des précurseurs essentiels des estrogènes. Ils jouent un rôle important dans le développement folliculaire ovarien. Le maintien d'un équilibre entre les estrogènes et les androgènes au niveau des follicules ovariens est indispensable pour une maturation folliculaire réussie. De plus, beaucoup de tissus possèdent des récepteurs aux androgènes, notamment le système nerveux central, les muscles et les os, ce qui suggère une intervention des androgènes dans leurs fonctions.

Androgènes	Sites de production	Taux de production	Taux circulants
DHEA-S	Glandes surrénales	3,5 à 20 mg/24 h	1 à 4 µg/mL
DHEA	Glandes surrénales Ovaires Conversion périphérique	6 à 8 mg/24 h	1 à 10 ng/mL
A	Glandes surrénales Ovaires	1,4 à 6,2 mg/24 h	0,5 à 2 ng/mL
T	Glandes surrénales Ovaires Conversion périphérique	0,1 à 0,4 mg/24 h	0,2 à 0,7 ng/mL
DHT	Conversion périphérique	56 µg/24 h	0,05 à 0,25 ng/mL

Tableau I: Sites de production, taux de production et taux circulants des androgènes.

La libido de la femme dépend de plusieurs facteurs, incluant des facteurs psychologiques, mais il semble qu'un équilibre entre estrogènes et androgènes soit nécessaire pour un désir et une réponse sexuelle normale. Les données montrent que les jeunes femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne pourraient avoir une sexualité améliorée par la supplémentation en DHEA [4].

Chez les femmes ménopausées traitées par estrogènes seuls ou avec des androgènes, les androgènes amélioreraient l'affect et les fonctions cognitives. Des études chez des femmes ménopausées ont évalué les effets de traitements par estrogènes seuls, par estrogènes et androgènes, ou placebo sur les fonctions cognitives, la dépression, l'énergie, le bien-être et l'appétit. De meilleurs résultats ont été démontrés dans les groupes qui recevaient des estrogènes et des androgènes [5]. L'ovariectomie bilatérale entraîne une chute de 50 % des taux d'androgènes. Chez les patientes ayant subi cette chirurgie, l'androgénothérapie augmente le bien-être, améliore l'énergie et diminue les perturbations de l'humeur [6].

Les androgènes jouent également un rôle important dans l'homéostasie du squelette. De nombreuses preuves démontrent leur rôle dans le maintien de la qualité osseuse. Ils joueraient un rôle direct grâce à des récepteurs au niveau des ostéoblastes, des ostéoclastes et des ostéocytes. Leur rôle indirect par leur conversion en estrogènes est bien démontré (patients porteurs de la mutation ER ou de la mutation de l'aromatase). Des taux sériques d'androgènes bas seraient associés à une faible densité osseuse et à un risque de fracture. La corrélation entre la concentration en androgènes libres et la densité osseuse a été établie par de nombreuses études [7].

Les androgènes stimulent la production rénale d'érythropoïétine, entraînant ainsi une augmentation du taux d'hémoglobine [8].

## ■ RISQUES ET EFFETS INDESIRABLES ASSOCIÉS A LA PRISE DE TESTOSTERONE

Il existe un risque d'acné, d'hirsutisme, de raucité de la voix et de clitorimégalie. Parmi des femmes ayant reçu un implant sous-cutané de 50 mg de T pendant 6 semaines, 15 à 20 % ont montré une certaine augmentation de la pilosité faciale. L'acné, la raucité de la voix et la clitorimégalie ont été rarement observées. Chez les patientes sous traitement par 2,5 mg/j de méthyltestostérone *per os*, un hirsutisme modéré peut être observé. Il semblerait y avoir une association pos-

sible entre l'administration de T et le cancer du sein. Toutefois, les données sont limitées et controversées.

Il existe une controverse quant à l'augmentation du risque cardiovasculaire suite à la prise de T. Pour certains auteurs, la T diminuerait les effets bénéfiques des estrogènes sur le système cardiovasculaire. Les progestatifs les plus androgéniques (noréthindrone, lévonorgestrel...), quand ils sont donnés comme composant du traitement hormonal substitutif (THS) estroprogestatif chez la femme ménopausée, diminuent l'augmentation relative de l'HDL-cholestérol induite par les estrogènes [9]. Cependant, l'addition de T au THS par estrogènes produit des effets conflictuels. Elle diminue les taux sériques d'HDL-cholestérol lors de la prise d'estrogènes *per os*, mais pas lors de prises d'estrogènes par d'autres voies d'administration.

Une étude suggère que l'administration de T pourrait même diminuer le risque cardiovasculaire chez les femmes ménopausées sous THS. Chez 33 de ces femmes, comparées à 15 sujets contrôles, la vasodilatation de l'artère brachiale est par exemple améliorée par la mise en place d'un implant de 50 mg de T durant 6 semaines. De plus, il a été démontré dans un groupe de 60 femmes ménopausées que les taux de T endogène sont corrélés à la vasodilatation de l'artère brachiale [10].

Pour rechercher d'éventuels effets secondaires de l'administration de T, les *Guidelines* de l'*Endocrine Society* recommandent d'évaluer le profil métabolique des patientes, c'est-à-dire d'évaluer leur profil lipidique, leur réactivité vasculaire, les marqueurs de sensibilité à l'insuline et les marqueurs de l'inflammation. Elles recommandent également de rechercher des altérations de l'endomètre, ainsi que de l'humeur [11].

## ■ TRAITEMENT SUPPLÉTIF EN ANDROGENES

Les cibles cliniques de ce traitement substitutif sont la dysfonction sexuelle, le système cognitif, l'humeur, les os, le système cardiovasculaire, la composition corporelle, ainsi que la force et la fonction musculaires.

Ce traitement a été préconisé par certains chez la femme ménopausée avec une libido diminuée associée à une détresse psychique et sans autre cause identifiée. Cependant, étant donné le manque de syndrome clinique bien défini, de données sur les concentrations sériques physiologiques de testo-

stérone basées sur l'âge, et de données sur la sécurité à long terme des préparations à base d'androgènes, l'*Endocrine Society* ne recommande pas actuellement l'utilisation en routine des androgènes chez la femme ménopausée [11].

## ■ SITUATIONS DE DEFICIENCE ANDROGENIQUE

On observe une déficience androgénique après ovariectomie bilatérale et chez les femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne ou d'hypopituitarisme, la déficience combinée en ACTH et en gonadotrophines étant la plus sévère.

On retrouve également cette situation chez les femmes atteintes d'anorexie mentale. En effet, dans ce cas, des taux bas de T totale et de T libre sont observés, mais les taux de DHEA-S sont normaux lorsque l'on compare ces femmes à des femmes saines. Les femmes anorexiques sous contraceptifs oraux ont les taux les plus faibles de T libre et de DHEA-S.

La déficience androgénique peut avoir une origine iatrogène médicamenteuse. En effet, on retrouve cette déficience lors de la prise de contraceptifs oraux par inhibition de la fonction ovarienne, mais aussi lors de la prise de glucocorticoïdes par inhibition de la fonction surrénalienne. La prise d'estrogènes seuls par voie orale, même à faible dose, diminue les taux de T libre en augmentant les taux sériques de SHBG.

## ■ LA DHEA ET LA SUBSTITUTION ANDROGENIQUE CHEZ LES FEMMES EN INSUFFISANCE SURRENALIENNE

La DHEA est convertie en DHEA-S dans la surrénale et dans le foie grâce à l'action d'une sulfotransférase. Dans la surrénale et certains tissus périphériques comme les follicules pileux, les organes génitaux externes et le tissu adipeux, de petites quantités de DHEA et de DHEA-S sont converties en androgènes plus actifs comme l'A, l'androstènediol, la T, la DHT, et en estrogènes comme l'estrone et l'estradiol. Ces hormones exercent ensuite leurs effets androgéniques et estrogéniques *via* leurs récepteurs respectifs. Chez la femme, la production surrénalienne de DHEA et de DHEA-S contribue substantiellement à la production et aux effets généraux des androgènes.

Dans une étude sur 24 femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire qui recevaient un traitement adéquat en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes, l'administration de 50 mg/j de DHEA durant 4 mois restaurait les taux sériques

d'androgènes. Le bien-être général et psychologique, ainsi que la libido, étaient améliorés, et les tests d'évaluation de la dépression et de l'anxiété étaient plus favorables après administration de DHEA, en comparaison avec le placebo. Dans la même étude, la DHEA n'avait aucun effet sur le métabolisme glucidique, sur la composition corporelle ou sur la performance physique [12].

Dans une autre étude randomisée, en double aveugle, sur 15 hommes et 24 femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire, l'administration de 50 mg/j de DHEA améliorait l'estime de soi et le sentiment de bien-être dans les deux sexes, avec une fatigue moindre. Les effets bénéfiques chez l'homme suggèrent que la DHEA agit directement au niveau du cerveau [13].

Des doses plus élevées de DHEA (200 mg/j) ne majorent pas les effets secondaires, mais n'améliorent pas les effets bénéfiques supposés. Par contre, des doses inférieures à 50 mg/j ne semblent pas être efficaces. En effet, dans une étude de 9 mois sur 39 femmes atteintes d'insuffisance surrénalienne, 25 mg/j n'étaient pas plus efficaces que le placebo sur le bien-être et la libido, et 89 % de ces femmes présentaient des effets secondaires [14].

La DHEA, à raison de 50 mg/j pendant 12 semaines, améliore la sensibilité à l'insuline, diminue le taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL-cholestérol. Une réduction du taux de HDL-cholestérol est cependant constatée.

Les patientes traitées par 100 mg/j de DHEA peuvent atteindre des taux de DHEA sérique supraphysiologiques et avoir des taux de T augmentés avec des conséquences métaboliques et cosmétiques à long terme. Cependant, le risque de développer de l'acné et/ou de l'hirsutisme n'a pas été démontré. La dose de 50 mg/j semble donc plus adéquate, car elle restaure des taux plasmatiques normaux d'androgènes.

A côté de l'acné et de l'hirsutisme, d'autres effets indésirables ont été observés comme la diminution des taux d'HDL-cholestérol, et exceptionnellement, des cas de psychose.

## ■ DES RECHERCHES SUPPLEMENTAIRES SONT RECOMMANDEES

Les *Guidelines* de l'*Endocrine Society* recommandent de ne pas traiter les déficiences androgéniques chez la femme avant que des recherches supplémentaires n'aient davantage défini le syndrome clinique de la déficience androgénique et n'aient précisé



les bénéfiques et les risques à long terme de l'androgénothérapie. Parmi les groupes à risque de déficience androgénique, on retrouve les femmes ménopausées suite à une ovariectomie bilatérale, les femmes souffrant d'anorexie mentale, d'insuffisance surrénalienne ou d'hypopituitarisme, les femmes atteintes du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, les femmes HIV positives de faible poids, les femmes traitées par glucocorticoïdes ou par analogues de la GnRH, les femmes sous contraceptif oral, ainsi que les femmes âgées [11].

## ■ CONCLUSION

Il existe de nombreuses situations entraînant une déficience androgénique. Etant donné le rôle des androgènes sur de nombreux tissus, cette déficience peut être délétère à plusieurs niveaux. La place de l'androgénothérapie substitutive chez la femme et ses modalités doivent encore être définies. L'*Endocrine Society* recommande d'approfondir les recherches sur les bénéfiques, mais aussi les risques potentiels liés à cette supplémentation androgénique. ■

## Bibliographie

- BURGER HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*, 2002; 77 Suppl. 4: S3.
- MISHELL DR, DAVAJAN V, LOBO RA. Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology, Blackwell Scientific, Boston, 1991.
- JUDD, HL JUDD, GE, LUCAS WE, YEN SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 39: 1020-4.
- HUTCHINSON KA. Androgens and sexuality. *Am J Med*, 1995; 98: 111S.
- MONTGOMERY JC, APPLEBY L, BRINCAT M *et al*. Effect of estrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet*, 1987; 1: 297.
- SHERWIN BB, GELFAND M. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 153.
- COLVARD DS, ERIKSEN EE, KEETING PE *et al*. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86: 854.
- BAGATELL CJ, BREMNER WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Eng J Med*, 1996; 334: 707-14.
- MILLER VT, MUESING RA, LAROSA JC *et al*. Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestins on lipoproteins; high density lipoprotein substractions, and apolipoprotein A-1. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 235.
- MONTALCINI T, GORGONE G, GAZZARUSO C *et al*. Endogenous testosterone and endothelial function in postmenopausal women. *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 9.
- WIERNAN ME, BASSON R, DAVIS SR, KHOSLA S, MILLER KK, ROSNER W, SANTORO N. Androgen therapy in women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 3 697-710.
- ARLT W, CALLIES F, VAN VLIJMEN JC, KOEHLER I, REINCKE M, BIDLINGMAIER M, HUEBLER D, OETTEL M, ERNST M, SCHULTE HM, ALLOLIO B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1013-20.
- HUNT PJ, GURNELL EM, HUPPERT FA, RICHARDS C, PREVOST AT, WASS JA, HERBERT J, CHATTERJEE VK. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4650-6.
- GEBRE-MEDHIN G, HUSEBYE ES, MALLMIN H, HELSTROM L, BERNE C, KARLSSON FA, KAMPE O. Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 775-80.