



Diane a 55 ans

La ménopause – qu'en est-il de la libido... et ensuite ?

Marie-Andrée Champagne

Diane a un nouveau partenaire avec lequel elle s'entend bien. Au cours de la consultation, elle vous confie que sa libido n'est pas telle qu'elle le souhaiterait. Existe-t-il un syndrome d'insuffisance androgénique chez la femme ménopausée ? Si oui, quels sont les critères pour en établir le diagnostic, et peut-on le traiter par des androgènes ?

LA CARENCE EN ANDROGÈNES peut entraver non seulement la qualité de la vie sexuelle de la femme, sa libido, son désir et sa motivation, mais aussi sa joie de vivre en général et sa santé.

En 2001, un consensus a établi la définition de cet état, son évaluation et les critères diagnostiques pour la femme ménopausée et postménopausée (*encadré*). Le syndrome d'insuffisance androgénique se définit donc par un ensemble de symptômes accompagnés d'une réduction du taux de testostérone biodisponible (T bio-D) et d'un état œstrogénique normal¹.

D'où viennent les androgènes ?

Les androgènes sont produits par les ovaires, les surrénales et par conversion dans le foie, les tissus adipeux et les muscles. Les deux principaux androgènes qui nous intéressent dans ce syndrome sont la déhydroépiandrostérone (DHEA) et la testostérone (*tableau I*).

La DHEA, aussi appelée hormone mère, se transforme en œstrogènes et en testostérone. Et cette dernière deviendra partiellement de l'œstradiol (E2).

La SHBG (*sex hormone binding globulin* ou pro-

La D^{re} Marie-Andrée Champagne, omnipraticienne, exerce à Joliette en pratique privée. Elle est, de plus, responsable de la cellule lanauchoise du Réseau de médecine sexuelle du Québec (RMSQ). Elle est l'auteure de deux livres de vulgarisation médicale. La ménopause ou le remplacement hormonal et L'hormone du désir, tous deux publiés chez Libre Expression.

Tableau I

Rôles des androgènes en général et de la testostérone en particulier

Androgènes ²	Testostérone
• Régulation du système immunitaire	• Action sur l'humeur, la vitalité
• Action antiathérogène	• Aide pour la résolution de problèmes psychologiques ³
• Action antiplaquettaire	• Stimulation du désir, de la libido
• Augmentation de la résistance à l'insuline	• Action antidépressive
• Stimulation des fonctions cognitives	• Résistance physique
• Mémorisation	• Masse musculaire et osseuse
• Qualité du sommeil	• Pilosité pubienne
	• Sensibilité du clitoris et des mamelons
	• Production des globules rouges
	• Cardioprotection ^{4,5}

téine porteuse des stéroïdes sexuels) est responsable du maintien de l'équilibre androgènes/œstrogènes. Différents facteurs peuvent influencer sur la concentration plasmatique de cette protéine (*tableau II*).

Encadré

En 2001, un consensus d'experts a défini les critères diagnostiques du syndrome d'insuffisance androgénique : taux de testostérone biodisponible se situant dans le quartile inférieur de la valeur normale chez la femme en période reproductive ($n = 0,3 \text{ nmol/l}$ à $1,2 \text{ nmol/l}$) et présence des symptômes suivants : diminution de la sensation de bien-être, humeur dysphorique et perte de motivation, fatigue inexpliquée et persistante, modifications de la fonction sexuelle, y compris baisse de la libido, de la réceptivité sexuelle et du plaisir.

Tableau II

Facteurs influençant la concentration de SHBG⁶

Augmentation de la SHBG

- Grossesse
- Hypogonadisme
- Hyperthyroïdie
- Cirrhose
- Prise d'antiépileptiques
- Prise de contraceptifs oraux
- Hormonothérapie par voie orale

Diminution de la SHBG

- Prise d'androgènes
- Syndrome des ovaires polykystiques⁷
- Hypothyroïdie
- Obésité
- Hyperinsulinisme
- Hyperprolactinémie
- Acromégalie

Inspiré de Guay AT. Screening for androgen deficiency in women. *Fert Ster* 2002 ; 77 (4) : S 84. ©2002 American Society for Reproductive Medicine. Reproduction autorisée.

La testostérone peut être liée à la SHBG (66 %) ou à l'albumine (32 %) ou encore être libre (2 %). La testostérone biodisponible comprend les deux dernières formes. Elle est, par ailleurs, influencée par le taux de SHBG. Elle est active auprès des tissus qui ont des récepteurs, et les concentrations varient avec l'âge. Plus la SHBG est élevée, moins il y a de testostérone biodisponible utilisable par les sites récepteurs d'androgènes. La femme peut alors se retrouver en insuffisance androgénique. On se souviendra, au contraire, que dans le syndrome des ovaires polykystiques, il y a une hyperproduction de testostérone accompagnée d'une diminution de la SHBG⁷.

À quoi attribuer l'insuffisance androgénique ?

En vieillissant, la production d'androgènes diminue. Certains états pathologiques, tels que les insuffisances ovarienne, hypophysaire et surrénalienne, ainsi que les traitements par les corticoïdes⁸ peuvent aussi induire une carence androgénique.

Des médicaments peuvent également être responsables de la chute du taux de testostérone ou de la mauvaise utilisation de la testostérone et ainsi provoquer des symptômes ressemblant à ceux du syndrome d'insuffisance androgénique (tableau III).

Comment la reconnaître ?

Les symptômes seront d'ordre neuropsychologique, sexuel et général (tableau IV).

Il faudra éliminer des maladies comme le syndrome de fatigue chronique, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le lupus érythémateux, le diabète et le sida.

Faut-il demander un bilan paraclinique ?

L'évaluation de base comprend un hémogramme, une mesure des taux de TSH et de prolactine, une glycémie à jeun et un bilan lipidique. Plus spécifique-

Médicaments causant une baisse de la libido par diminution ou mauvaise utilisation de la testostérone⁹

Médicaments psychoactifs	Préparations hormonales	Médicaments à action cardiovasculaire et antihypertenseurs	Autres
<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Barbituriques• ISRS*• Lithium• Antidépresseurs tricycliques	<ul style="list-style-type: none">• Danazol• Agonistes de la GnRH• Contraceptifs oraux (surtout de la 3^e gén.)¹⁰• Hormonothérapie de remplacement, surtout si administration par voie orale	<ul style="list-style-type: none">• Hypolipémifiants• Bêtabloquants• Clonidine• Digoxine• Spironolactone	<ul style="list-style-type: none">• Certains antihistaminiques• Indométhacine• Kétoconazole• Phénytoïne

*Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Les contraceptifs et les œstrogènes par voie orale, de même que de trop fortes doses d'œstrogènes non compensés, augmentent la concentration de SHBG.

Repère

Tableau IV
Symptômes du syndrome d'insuffisance androgénique^{1,8}

Symptômes neuropsychologiques	Symptômes sexuels	Symptômes généraux
<ul style="list-style-type: none"> ☉ Diminution du bien-être ☉ État dysphorique ☉ Perte de motivation ☉ État dépressif ☉ Troubles de mémoire ☉ Difficultés d'apprentissage 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Diminution du plaisir ☉ Perte de la réceptivité sexuelle ☉ Diminution des fantasmes et de l'imagerie mentale ☉ Diminution de la libido 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Perte osseuse (parfois) ☉ Perte de la masse musculaire ☉ Diminution de la force physique ☉ Fatigue persistante et inexplicable

ment, on aura recours au dosage de l'œstradiol si la patiente prend des œstrogènes sous forme transdermique ainsi qu'au dosage de la testostérone biodisponible ou, si ce n'est pas possible, de la testostérone libre (le taux devra se situer dans le quartile inférieur de la valeur normale pour une femme en période reproductive) et, enfin, de la SHBG qui, lorsqu'elle est trop élevée, diminuerait la concentration de testostérone biodisponible et d'œstradiol.

Que peut-on offrir ?

Le *tableau V* décrit les traitements actuels et futurs.

La déhydroépiandrostérone

La déhydroépiandrostérone, l'hormone mère, est une option intéressante et prometteuse, car elle est très étudiée dans le monde. Elle n'est cependant pas encore offerte au Canada.

La testostérone

La testostérone existe sous plusieurs formes : implants, gels, timbres.

Il y a peu d'effets secondaires ou de contre-indications à l'androgénothérapie. Seules des doses supraphysiologiques de testostérone provoquent acné, hirsutisme, alopecie, dyslipidémies, anxiété et insomnie. Certaines formes orales de testostérone peuvent causer des atteintes hépatiques ou encore

Tableau V
Médicaments pour traiter le syndrome d'insuffisance androgénique
Offerts au Canada¹¹

- ☉ Par voie orale :
 - Undécanoate de testostérone (Andriol®) à raison de 40 mg, tous les deux jours, le matin en mangeant
- ☉ Par injection :
 - Énanthate de benzilylhydrazone de testostérone + diénanthate d'œstradiol + benzoate d'œstradiol (Climacteron®), à raison de 0,5 cc par voie intramusculaire toutes les 4 à 6 semaines
 - Énanthate de testostérone (Delatestryl®), à raison de 50 mg à 100 mg par mois, c'est-à-dire de 0,25 cc à 0,5 cc par voie intramusculaire toutes les 4 semaines

À venir et actuellement à l'étude, les formes transdermiques suivantes :

- ☉ Timbres de testostérone de 150 µg à 300 µg par jour
- ☉ Testostérone sous forme de gel (AndroGel^{MC}), sachet de 2,5 mg : 1/4 de sachet tous les 2 jours, bientôt offert en flacon-doseur comme l'EstroGel®.

une hausse de l'hématocrite en justifiant l'arrêt. La présence d'une hyperlipidémie non traitée constitue une contre-indication à l'androgénothérapie par voie orale. Aucune étude n'a cependant encore trouvé de perturbations du bilan lipidique causées par la forme

Reconnaître les symptômes du syndrome d'insuffisance androgénique et connaître les médicaments qui peuvent diminuer la libido permet d'améliorer la qualité de la vie sexuelle, physique et psychologique de la femme d'âge mûr.


transdermique de la testostérone¹². Chez des femmes ovariectomisées, de trop fortes doses d'œstrogènes augmentent la SHBG et diminuent la testostérone.

Si la testostérone est ajoutée à l'hormonothérapie chez une femme qui a encore son utérus, on devra tenir compte de l'effet de sa conversion en œstradiol et de son action sur l'endomètre. Il y aura donc lieu soit d'augmenter la dose de progestérone, soit de réduire légèrement la dose d'œstrogènes.

La tibolone

La tibolone (Livial), actuellement offerte en Europe, est une molécule ayant des propriétés œstrogéniques, androgéniques et progestatives ainsi que des effets positifs sur la masse osseuse et les symptômes de la ménopause, sans toutefois provoquer de stimulation de type œstrogénique sur l'endomètre et le sein.

Revenons à Diane...

Diane présente certains symptômes du syndrome d'insuffisance androgénique. L'hormonothérapie peut en soulager plusieurs. Elle prend aussi des antidépresseurs. Avant d'envisager le remplacement de sa testostérone, il faut s'assurer que son taux d'œstrogènes est dans les limites de la normale et que la dose et la voie d'administration des œstrogènes n'augmentent pas la concentration de SHBG. Si les symptômes de carence androgénique persistent, en particulier si la testostérone biodisponible (ou libre) se situe dans le quartile inférieur de la normale chez une femme non ménopausée, on lui offrira un essai thérapeutique de trois mois avec de la testostérone 

Date de réception : 15 janvier 2005

Date d'acceptation : 17 mars 2005

Mots-clés : insuffisance androgénique féminine, testostérone biodisponible (ou libre), SHBG, antidépresseurs

Bibliographie

1. Bachman G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S,

Summary

The menopause – How about the libido... and then? The female androgen deficiency syndrome (FADS) in menopause is now recognized as a clinical entity that can be treated. The consensus of 2001 established diagnostic criteria. Tests that include a normal estradiol level and a low bioavailable testosterone (or free T) give indications for this diagnosis. Physicians must be aware of certain medications or administration routes of HRT that can lower bioavailable testosterone, thus acting on the libido.

Keywords: female androgen deficiency syndrome, bioavailable testosterone, SHBG, antidepressant drugs

- Dennerstein L, Goldstein I et coll. Female androgenic insufficiency. The Princeton Consensus Statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-5.
2. Rossin B. Intérêts des androgènes chez la femme ménopausée. Site Internet : www.aihus.org/pages/communication/set_publications.html (Page consultée le 10 janvier 2005).
3. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgical menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 345-57.
4. Bain J. *Androgens therapy, options for women*. 57th Annual Meeting, SOGC, 16 juin 2001.
5. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede G, McGrath B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 158-61.
6. Guay AT. Screening for androgen deficiency in women. *Fert Ster* 2002; 77 (4): S84.
7. Marjan A. *Polycystic ovary syndrome*. The Cleveland Clinic Management Project. 2005; 1-8.
8. Davis SR. Is there an androgen-deficiency syndrome? *Supplement of Menopause Management* 2002; 5-6.
9. Drugs that cause sexual dysfunction: an update. *Med Lett Drugs Ther* 1992; 34 (876) 73-8.
10. Shiffren J. A clinician's guide to androgen use in women. *Supplement of Menopause Management* 2002; 7-9.
11. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2002; 24 (10): 1-91. Site Internet : www.sogc.org/sogcnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/osteoMenof.pdf (Page consultée le 10 janvier 2005).
12. Teren AZ, Gammel RD de Speroff, rédacteurs. Androgens in clinical practice. *Androgens in menopause* 1988; 14-22.

Si la testostérone est ajoutée à l'hormonothérapie chez une femme qui a encore son utérus, on devra tenir compte de l'effet de sa conversion en œstradiol et de son action sur l'endomètre.

Repère

Humeur... sans hormones ?

Michelle Dumont

Diane fête ses 55 ans et sa « ménopause ». Elle a organisé elle-même cette fête et était très excitée au cours des semaines précédentes. Imitant sa fille adolescente, elle décide de se transformer avec des « piercings » sur la langue et sur le nez, et des cheveux multicolores. Elle s'achète des vêtements très « jeunes » et très « sexy ». Elle organise avec ses copines un party « Botox », suivi d'un « party rave » au cours duquel elle consomme de l'ecstasy. Elle vous consulte quelques jours plus tard parce qu'elle se sent profondément déprimée.

La consommation d'ecstasy peut-elle expliquer l'état dépressif ou devez-vous considérer d'autres facteurs ?

La consommation d'ecstasy n'explique pas toutes les variations d'humeur dans l'histoire longitudinale de Diane. À l'anamnèse, elle vous mentionne sa « grande forme » des dernières semaines.

Les antécédents de troubles affectifs liés au cycle reproducteur vous aident-ils ?

L'interrogatoire doit vérifier la présence de troubles de l'humeur associés ou non au cycle reproducteur chez Diane ainsi que d'autres facteurs de risque de dépression à la ménopause :

- ⊗ trouble dysphorique prémenstruel ;
- ⊗ troubles psychiatriques périnataux ;
- ⊗ possibilité que l'état dépressif du *post-partum* ait été un premier épisode de bipolarité comme chez 36 % des femmes présentant un trouble bipolaire ;
- ⊗ longue périménopause (> 27 mois) qui augmente le risque de trouble de l'humeur réfractaire ;
- ⊗ symptômes vasomoteurs importants et perception négative de la ménopause ;
- ⊗ hystérectomie.

La D^{re} Michelle Dumont, chargée de formation clinique à l'Université de Montréal, est psychiatre au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et responsable du programme de soins partagés en psychiatrie ambulatoire. La D^{re} Dumont est aussi consultante pour le Programme d'aide aux médecins du Québec.

Un bilan de santé est-il indiqué pour éliminer un trouble médical ?

- ⊗ Diagnostic différentiel des troubles de l'humeur : troubles endocriniens (thyroïde), troubles neurologiques (sclérose en plaques), lésions du système nerveux central (AVC ou ICT), troubles immunitaires (lupus érythémateux), troubles infectieux (VIH), troubles métaboliques (carence vitaminique) et toxicomanie ; prise de médicaments pouvant causer ou aggraver les troubles de l'humeur comme les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes et les benzodiazépines.
- ⊗ Maladies et troubles psychiatriques concomitants : maladie thyroïdienne, migraines (taux six fois plus élevé chez les patients bipolaires que dans la population générale), obésité et troubles anxieux (trouble panique autour de 20 % chez les bipolaires, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif^{1,2}).

Y a-t-il un avantage à traiter le trouble de l'humeur par une hormonothérapie ou par une potentialisation ?

- ⊗ Plusieurs experts recommandent l'hormonothérapie en périménopause parce que les fluctuations hormonales aggravent l'instabilité affective et augmentent le risque de rechute³. Les femmes présentant un trouble de l'humeur en périménopause ou en postménopause peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes d'humeur.
- ⊗ La dose nécessaire d'antipsychotique est plus élevée chez les femmes de plus de quarante ans comparativement aux femmes plus jeunes, selon

certaines études. Cette différence pourrait être liée au déclin des taux d'œstrogènes chez les femmes plus âgées et à la perte subséquente de leur effet antido-paminergique connu.

Diane a reçu un antidépresseur pour son épisode dépressif et vous revient deux semaines plus tard avec une invitation pour un autre « party rave », vous affirmant qu'elle n'a jamais été aussi énergique et qu'elle recherche des expériences multisensorielles.

Que s'est-il passé ?

Eh oui, Diane a présenté un virage hypomaniaque sous antidépresseur. En l'interrogeant, vous réalisez qu'elle a connu plusieurs périodes d'hypomanie depuis sa ménopause. Bien sûr, vous ne l'avez pas vue dans cette période, elle était trop occupée pour voir son docteur ! Il faudra donc la traiter à l'aide d'un stabilisateur de l'humeur et cesser son antidépresseur afin de limiter les dégâts que ses comportements à risque pourraient entraîner.

Les femmes traitées par du lithium ou des anti-psychotiques ont souvent des gains de poids importants. Il faut donc mettre en place des stratégies pour contrer ce problème⁴. Étant donné la fréquence des maladies concomitantes, le choix d'un stabilisateur de l'humeur ou d'un antidépresseur devrait être stratégique et tenter de cibler les différents problèmes : le divalproex (Epival®) pour diminuer la fréquence des migraines⁵ et l'acide valproïque (Depakene®) ou la gabapentine (Neurontin®) pour leurs effets antipanique.

Est-il possible de faire un diagnostic de bipolarité à cet âge ?

La maladie bipolaire tend à apparaître plus tard chez les femmes, chez qui la variation saisonnière de l'humeur est aussi plus fréquente. Les femmes ont des épisodes dépressifs, des états mixtes et des cycles rapides plus souvent que les hommes. Le

Summary

Mood... with no hormones? Women who have suffered from mood disorders linked to reproductive cycles are more likely to develop thymic episodes at menopause. If the perimenopausal period is long and the patient has a negative view of the menopause with important vasomotor symptoms, the risk of depression is higher. Bipolar disorders tend to develop at a later age in women, and practitioners have to remain vigilant to detect and treat them as early as possible. Women with bipolar disorders experience mixed states and rapid-cycling more frequently. As they age, risks of comorbidity with physical conditions are increased.

Keywords: mood disorder and menopause, reproductive cycle and depression, hormone therapy and depression, hot flashes and depression

trouble bipolaire II, dominé par les épisodes dépressifs, est aussi plus fréquent chez les femmes. En somme, le diagnostic et le traitement sont plus tardifs chez les femmes que chez les hommes. 📖

Date de réception : 14 janvier 2005

Date d'acceptation : 6 mai 2005

Mots-clés : ménopause et trouble de l'humeur, cycle reproducteur et dépression, hormonothérapie et dépression, bouffées de chaleur et dépression

Bibliographie

1. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998 ; 50 : 143-51.
2. Chen YW, Who C, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the epidemiologic catchment area survey. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 280-2.
3. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA et coll. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 284-7.
4. Elmslie J, Silverstone J, Mann J et coll. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 179-84.
5. Breslau N, Merikangas K, Bowden C. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994 ; 44 (Suppl. 3) : 17-22.

La maladie bipolaire tend à apparaître plus tard chez les femmes, chez qui la variation saisonnière de l'humeur est aussi plus fréquente. Les femmes ont des épisodes dépressifs, des états mixtes et des cycles rapides plus souvent que les hommes. Le trouble bipolaire II, dominé par les épisodes dépressifs, est aussi plus fréquent chez les femmes. En somme, le diagnostic et le traitement sont plus tardifs chez les femmes que chez les hommes.

Repère