

Déclaration de Consensus mondial sur l'utilisation du traitement à la testostérone pour les femmes

Susan R. Davis MBBS PhD^{1,A}, Rodney Baber B.Pharm, MBBS, FRANZCOG^{2,A,B}, Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH^{3,A}, Johannes Bitzer MD^{4,C}, Sonia Cerdas Perez MD^{5,D}, Rakibul M. Islam MPH PhD^{1,A}, Andrew M. Kaunitz MD^{6,E}, Sheryl A. Kingsberg PhD^{7,F}, Irene Lambrinoudaki MD, PhD^{8,G}, James Liu MD^{9,E}, Sharon J. Parish MD^{10,H}, JoAnn Pinkerton MD^{11,F}, Janice Rymer MBBS^{12,I}, James A. Simon MD^{13,H}, Linda Vignozzi MD^{14,C} et Margaret E. Wierman MD^{15,J}

Affiliations institutionnelles des auteurs : ¹Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australie ; ²University of Sydney, Sydney, Australie; ³Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, Londres, RU ; ⁴Hôpital Universitaire de Bâle, Suisse ; ⁵Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica ; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, États-Unis ; États-Unis ; ⁷Behavioral Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, États-Unis ; ⁸ École Médicale, Université Nationale et Capodistrienne d'Athènes, Grèce ; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, États-Unis ; ¹⁰Weill Cornell Medical College, New York, États-Unis ; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, États-Unis ; ¹²King's College London, et Guy's and St. Thomas' Foundation Hospital Trust, Londres, RU ; ¹³George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, États-Unis ; ¹⁴Département des Sciences Biomédicales, Expérimentales et Cliniques « Mario Serio », Université de Florence, et Hôpital Careggi, Florence, Italie ; ¹⁵Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Affiliations des auteurs à des sociétés : ^AThe International Menopause Society, Londres, RU ; ^BRoyal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists ; ^CThe International Society for Sexual Medicine ; ^DFederacion Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia ; ^EThe American College of Obstetricians and Gynecologists, États-Unis ;

^FThe North American Menopause Society, Cleveland, OH, États-Unis ; ^GThe European Menopause and Andropause Society ; ^HThe International Society for the Study of Women's Sexual Health, États-Unis ; ^IThe Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Londres, RU ; ^JThe Endocrine Society, Bethesda, MD, États-Unis

CONTACT : Professeur Susan R. Davis, Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australie ; email : susan.davis@monash.edu

© 2019 Le(s) auteur(s). Publié par Informa UK Limited, sous le nom de Taylor & Francis Group.

Cet article est en libre accès et distribué sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), qui permet la réutilisation, la distribution et la reproduction non commerciales sur tout support, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée, et ne fasse l'objet d'aucune modification, transformation ou ajout d'aucune sorte.

Cette déclaration est publiée simultanément dans les revues *Climacteric*, *Maturitas*, *Journal of Sexual Medicine* et *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, respectivement au nom de l'International Menopause Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine et The Endocrine Society.

La présente déclaration de position a été avalisée par l'International Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, The International Society for the Study of Women's Sexual Health, The North American Menopause Society, La Federacion Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The International Society of Endocrinology, The Endocrine Society of Australia et The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.

PRÉSENTATION

Il n'existe pas d'indications clairement établies pour le traitement à la testostérone chez la femme. Néanmoins, des cliniciens administrent de la testostérone à des femmes depuis des décennies, dans l'intention de soulager divers symptômes, avec des bénéfices et des risques incertains. Dans la plupart des pays, le traitement à la testostérone est prescrit hors indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché, de sorte que les femmes utilisent soit des formulations de testostérone approuvées pour les hommes en modifiant la posologie, soit des traitements composés. Face à de telles questions, il nous a paru indispensable de publier une Déclaration de consensus mondial sur le traitement à la testostérone chez les femmes, fondée sur les données probantes disponibles provenant d'essais cliniques randomisés (ECR) contrôlés contre placebo ou comparateur. La présente Déclaration de position a été élaborée par consensus entre les organismes participants, dans le but d'informer les professionnels de santé des avantages connus et des risques potentiels du traitement à la testostérone chez les femmes. Les objectifs étaient de fournir des indications claires sur les femmes susceptibles de bénéficier d'un traitement à la testostérone, d'identifier les symptômes, les signes et les pathologies pour lesquels les données probantes ne corroborent pas la prescription de testostérone, d'explorer les zones d'incertitude et d'identifier toute pratique en matière de prescription qui pourrait être nuisible.

MÉTHODES

Un groupe de travail a été créé ; il est composé de représentants de sociétés savantes internationales de premier plan, dont les membres sont des cliniciens qui évaluent et organisent le traitement par stéroïdes sexuels pour les femmes, Le Groupe de travail s'est accordé sur les questions qui devaient être abordées, après quoi une étude systématique et une méta-analyse des bénéfices et des risques du traitement à la testostérone pour les femmes ont été effectuées¹. Le Groupe de travail s'est ensuite réuni le 17 mai 2019 à Berlin, en Allemagne, et a rédigé cette déclaration de position consensuelle.

Les recommandations concernant les bénéfices et les risques du traitement à la testostérone s'appuient sur les résultats d'ECR en aveugle contrôlés contre placebo et comparateur, d'une durée d'au moins 12 semaines pour lesquels on disposait de données à inclure dans les méta-analyses¹. Les résultats sont présentés avec les niveaux de preuve et la notation (Grades) des recommandations². Les recommandations de pratique clinique sont des avis qui ont fait l'objet d'un consensus du groupe d'experts. Au terme d'une discussion constructive, un consensus unanime a été atteint sur l'ensemble des recommandations issues des avis d'experts présentées dans ce texte.

RECOMMANDATIONS

I. Mesure de la testostérone, des dysfonctions sexuelles féminines et des taux d'androgènes endogènes

(1) *Recommandations relatives à la mesure de la testostérone circulante chez la femme*

- (a) La testostérone peut agir soit directement, par action sur les récepteurs androgéniques (RA)/action androgénique non génomique, soit par réduction en dihydrotestostérone (DHT), une hormone androgénique plus puissante, et/ou par aromatisation en estradiol, et dans leurs métabolites.
- (b) Les concentrations de testostérone diminuent au fil des années de la période reproductive^{3,4} (niveau IIB).
- (c) Les concentrations de testostérone semblent se maintenir chez certaines femmes de plus de 65 ans, mais on ne sait pas encore si cela leur procure un avantage^{3,5} (niveau IIB).
- (d) La testostérone totale peut être mesurée avec une précision et une reproductibilité élevées par chromatographie en phase liquide/gazeuse et par spectrométrie de masse en tandem (LC/GC-MS/MS)⁶ (Grade B).
- (e) Les dosages directs pour la mesure de la testostérone totale et libre sont très peu fiables chez les femmes^{6,7} (grade A).
- (f) Les laboratoires de référence devraient être « harmonisés » avec les normes biologiques en coordination avec le *Center for Disease Control* des États-Unis⁸ (Avis d'expert).
- (g) La mesure de la testostérone au moyen de dosages directs est appropriée en pratique clinique, si la mesure par CL/GC-MS/MS n'est pas disponible, pour exclure des concentrations initiales élevées, ainsi que pour exclure les concentrations supraphysiologiques pendant le traitement (Avis d'expert).
- (h) Les recherches actuelles sur la physiologie et les effets cliniques de la testostérone doivent se concentrer principalement sur la mesure de la testostérone totale comme biomarqueur principal, plutôt que sur la testostérone « libre », car on manque d'éléments démontrant que la testostérone « libre » est la fraction de testostérone biologiquement active⁹ (Avis d'expert).

(2) *Recommandations pour la terminologie des dysfonctions sexuelles féminines (DSF)*

- (a) Les troubles/dysfonctions du désir sexuel hypoactif (TDSH) et le trouble de l'excitation sexuelle féminine (TESF) constituent des affections distinctes qui devraient être classées séparément lorsque l'on considère l'impact des androgènes sur leur tableau clinique et leur réponse au traitement (Grade B).
- (b) Bien qu'ils se recoupent en partie, le TDSH et le TESH se distinguent par leur étiologie, leurs facteurs de risque, leurs caractéristiques cliniques et leurs réponses aux interventions psychologiques et biologiques¹⁰ (Grade B).
- (c) Les déterminants traditionnels, c'est-à-dire à vie/acquis ; généralisé/situationnel, doivent être conservés et utilisés pour catégoriser et stratifier plus finement les traitements du TDSH et des autres troubles/dysfonctions sexuels chez la femme¹⁰.
- (d) En pratique clinique, le diagnostic du TDSH devrait être fondé sur une évaluation clinique approfondie¹¹ guidée par les critères diagnostiques disponibles tels que ceux de l'ISSWSH^{12,13,14} ou de la 11^e édition de la Classification internationale des maladies (Avis d'expert).

(3) *Recommandations relatives aux associations entre les concentrations d'androgènes endogènes et la fonction sexuelle féminine*

- (a) Les associations entre les concentrations d'androgènes endogènes et la fonction sexuelle chez les femmes demeurent incertaines en raison de problèmes liés à la sensibilité et à la spécificité des tests de recherche des androgènes dans certaines études et de données insuffisantes (Insuffisant).
- (b) La physiologie des androgènes est complexe, du fait de leur conversion dans les tissus et d'un possible métabolisme intracrine dans plusieurs tissus (Insuffisant).
- (c) Aucun taux sanguin d'androgènes circulants mesurés ne peut servir de seuil pour différencier les femmes avec ou sans dysfonction sexuelle¹⁵ (Grade C).

II. Recommandations concernant le traitement systémique à la testostérone pour les femmes ménopausées, à des doses se rapprochant des concentrations physiologiques de testostérone chez les femmes avant la ménopause, d'après les résultats des méta-analyses des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo/comparateur^{1,16}

Les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations concernant le recours à la testostérone chez les femmes *avant la ménopause* pour le traitement de la fonction sexuelle ou pour tout autre résultat (Insuffisant).

(4) *Recommandations concernant le traitement à la testostérone des femmes naturellement ou chirurgicalement ménopausées atteintes de TDSH, avec ou sans œstrogénothérapie concomitante*

(a) Un traitement à la testostérone, à des doses se rapprochant des concentrations physiologiques de testostérone chez les femmes avant la ménopause, exerce un effet bénéfique sur la fonction sexuelle, y compris une augmentation, supérieure aux effets du traitement par placebo/comparateur, de l'incidence d'un événement sexuel satisfaisant par mois en moyenne, et une augmentation dans les sous-domaines du désir sexuel, de l'excitation, de la fonction orgasmique, du plaisir et de la sensibilité sexuelle, ainsi qu'une diminution des préoccupations sexuelles, y compris la détresse sexuelle (Niveau I, Grade A).

(b) Étant donné que la majorité des études sur la fonction sexuelle ont recruté des femmes évaluées comme présentant un TDSH ou une DSF généralisée, les recommandations ci-dessus ne peuvent être généralisées à d'autres sous-types de DSF ou à des femmes ne présentant pas de dysfonction sexuelle (Avis d'expert).

(c) Les recommandations du point 4a ne s'appliquent pas aux injectables, aux granulés ou aux formulations qui entraînent des concentrations sanguines supraphysiologiques de testostérone ou des préparations composées (Avis d'expert).

(5) *Recommandations concernant les effets de la testostérone sur le bien-être, l'humeur et la cognition des femmes ménopausées*

(a) On ne dispose pas de données probantes suffisantes pour étayer l'utilisation de la testostérone pour améliorer la performance cognitive ou retarder le déclin cognitif chez les femmes ménopausées (Insuffisant).

(b) Les données disponibles ne montrent aucun effet du traitement à la testostérone sur le bien-être général (Niveau I, Grade A).

(c) La testostérone peut améliorer le bien-être des femmes avant la ménopause, mais les données ne sont pas concluantes (Niveau I, Grade B).

(d) Les données disponibles ne montrent pas d'effet de la testostérone sur l'humeur dépressive (Niveau I, Grade B).

(6) *Recommandations concernant les effets musculosquelettiques de la testostérone*

(a) Peu d'études ont évalué les effets musculosquelettiques de la testostérone.

(b) Parmi les études ayant indiqué des effets musculosquelettiques, le nombre de participantes incluses était faible, toutes les participantes recevaient une œstrogénothérapie concomitante, et aucune étude n'a été menée chez des femmes atteintes d'ostéoporose.

- (c) Les données disponibles ne corroborent pas un effet du traitement à la testostérone sur la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale, de la hanche totale ou du col du fémur à 12 mois (Niveau I, Grade A).
- (d) Aucun effet significatif de la testostérone administrée à doses physiologiques n'a été démontré sur la masse corporelle maigre, la graisse corporelle totale ou la force musculaire (Niveau I, Grade A).
- (e) Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer l'impact du traitement à la testostérone sur les tissus musculosquelettiques (Avis d'expert).

(7) Recommandations concernant les éventuels effets secondaires androgènes du traitement à la testostérone

- (a) Le traitement systémique à la testostérone pour les femmes ménopausées, à des doses se rapprochant des concentrations physiologiques de testostérone chez les femmes avant la ménopause, est associée à de légères augmentations de l'acné et de la croissance des poils du corps/du visage chez certaines femmes, mais pas à une alopécie, une clitoromégalie ou un changement vocal (Niveau I, Grade A).

(8) Recommandations concernant le traitement à la testostérone et la santé cardiovasculaire

- (a) Le traitement oral à la testostérone est associé à des profils lipidiques indésirables ayant des effets négatifs sur les taux de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol, et n'est pas recommandé (Niveau I, Grade A).
- (b) Les études portant sur les traitements non oraux à la testostérone (percutanés et injectables), à des doses se rapprochant des concentrations physiologiques de testostérone chez les femmes avant la ménopause, n'ont révélé aucun effet indésirable important à court terme sur le profil lipidique (Niveau I, Grade A).
- (c) Le traitement à la testostérone n'a pas été associé à une augmentation de la tension artérielle, de la glycémie ou des taux de HbA1c (Niveau I, grade A).
- (d) Une tendance non significative à un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) a été observée avec le traitement à la testostérone ; cependant, le rôle de l'œstrogénothérapie concomitante dans un éventuel risque de TVP ne peut être exclu (Niveau I, Grade A).
- (e) Les données limitées ne permettent pas d'évaluer les effets du traitement à la testostérone sur l'infarctus du myocarde ou le décès (Données insuffisantes).
- (f) Les ECR sur la testostérone ont exclu les femmes présentant un risque élevé de maladie cardiometabolique ; la plupart ont inclus des femmes qui prenaient un traitement simultané à base d'œstrogènes, et toutes étaient de relativement courte durée. Par conséquent, les recommandations

concernant l'effet des doses physiologiques de testostérone sur la santé cardiovasculaire chez les femmes ménopausées ne peuvent être généralisées à une population plus « à risque » ni à un traitement à long terme.

(9) *Recommandations concernant le traitement à la testostérone et la santé mammaire*

- (a) Le traitement à la testostérone n'augmente pas la densité des seins à la mammographie (Niveau I, Grade A).
- (b) Les données disponibles suggèrent qu'un traitement transdermique à court terme à la testostérone n'a pas d'impact sur le risque de cancer du sein (Niveau I, Grade A).
- (c) Les données des ECR sont insuffisantes pour évaluer le risque de cancer du sein à long terme (Données insuffisantes).
- (d) Il n'existe pas de données étayant le recours au traitement à la testostérone pour prévenir le cancer du sein (Données insuffisantes).
- (e) Les femmes ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein ont été exclues des essais randomisés sur le TDSH. La prudence est recommandée pour l'utilisation de la testostérone chez les femmes atteintes d'un cancer du sein hormono-sensible (Avis d'expert).

(10) *Recommandations concernant le traitement à la testostérone et les événements indésirables graves*

- (a) Le traitement à la testostérone pour les femmes ménopausées, à des doses se rapprochant des concentrations physiologiques de testostérone chez les femmes avant la ménopause, n'est pas associé à des événements indésirables graves (Niveau I, Grade A).
- (b) Sachant que les ECR sur la testostérone ont exclu les femmes présentant un risque élevé de maladie cardiométabolique et que la plupart ont inclus des femmes qui prenaient un traitement simultané à base d'œstrogènes, la recommandation 10(a) ne peut être généralisée à une population plus « à risque » (Avis d'expert).
- (c) On ne dispose pas de données sur la sécurité d'emploi de la testostérone à doses physiologiques au-delà de 24 mois de traitement (Niveau I, Grade A).

III. Prise en charge clinique des femmes ménopausées

(11) *Recommandations concernant l'évaluation complète de la DSF avant d'entreprendre un traitement à la testostérone*

- (a) Les DSF, y compris le TDSH, le TESF et les troubles ou dysfonctionnements orgasmiques, ont des étiologies multiples, notamment des facteurs biopsychosociaux tels qu'un déséquilibre neuroendocrinien, une maladie ou un mauvais état de santé, des difficultés interpersonnelles,

une détresse psychologique et des valeurs culturelles ou religieuses sexuellement répressives (Niveau C).

- (b) Les traitements doivent suivre ce modèle biopsychosocial et inclure des options pharmacologiques (traitements hormonaux et autres agents pharmacologiques), psychothérapeutiques, ou bien des options « multimodales » combinant les deux¹⁷ (Grade B).

(12) Recommandations concernant le traitement actuel à la testostérone et les femmes ménopausées

- (a) La seule indication fondée sur des données probantes pour l'utilisation de la testostérone chez les femmes est le traitement des femmes ménopausées qui ont reçu un diagnostic de TDSH suite à une évaluation biopsychosociale formelle (Niveau I, Grade A).
- (b) Il existe un besoin non satisfait que soient proposés et approuvés des traitements à la testostérone spécifiquement destinés aux femmes, formulés dans le but d'arriver à des concentrations physiologiques de testostérone approchant celles des femmes avant la ménopause (Avis d'expert).
- (c) Lorsqu'aucune préparation de testostérone appropriée pour les femmes et approuvée n'est disponible, la prescription d'une formulation masculine approuvée se justifie, à condition que les concentrations hormonales soient maintenues dans l'intervalle physiologique des femmes (Avis d'expert).
- (d) Un traitement composé à la testostérone « bioéquivalente » ne peut être recommandé pour le traitement du TDSH, en l'absence d'éléments probants établissant son efficacité et sa sécurité d'emploi, à moins qu'aucune préparation équivalente autorisée ne soit disponible (Avis d'expert). En l'absence d'un produit approuvé disponible, si un produit composé est nécessaire, la pharmacie réalisant la préparation doit respecter les critères de pureté des principes actifs pharmaceutiques (PAP) et les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour satisfaire aux normes de qualité et de sécurité de l'industrie. La posologie devra se restreindre à l'objectif d'atteindre des taux de testostérone dans l'intervalle physiologique des femmes avant la ménopause.
- (e) Le recours à toute préparation de testostérone entraînant des concentrations supraphysiologiques de testostérone, y compris les granules et les injections, n'est pas recommandée (Avis d'expert).
- (f) Si un essai de traitement à la testostérone est administré pour le TDSH, le taux initial de testostérone totale doit être mesuré avant le début du traitement, et la mesure doit être répétée 3 à 6 semaines après le début du traitement (Niveau IIA, Grade C).
- (g) La réponse clinique des patientes au traitement devra être surveillée, et elles feront l'objet d'une évaluation des signes d'un excès d'androgènes avec une mesure du taux sérique de testostérone totale tous les 6 mois, afin de détecter tout dosage excessif (Avis d'expert).

(h) Si aucun bénéfice n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu (Niveau IB, Grade C).

(13) *Recommandations concernant les autres préparations androgéniques*

- (a) La DHEA systémique n'est pas associée à une amélioration significative de la libido ou de la fonction sexuelle chez les femmes ménopausées ayant une fonction surrénalienne normale, et ne peut être recommandée chez les femmes atteintes de TDSH¹⁸ (Niveau IA, Grade A).
- (b) En l'absence d'atrophie vulvo-vaginale, la DHEA par voie vaginale n'a pas été testée et ne peut donc pas être recommandée pour le traitement du TDSH (Avis d'expert).

(14) *Recommandations concernant la conception d'essais futurs sur la testostérone à doses physiologiques (Avis d'expert pour tous)*

- (a) Il est nécessaire de disposer de davantage d'ECR en double aveugle suffisamment puissants, sans biais de sélection et présentant de manière cohérente des résultats normalisés, pour dresser un tableau exhaustif des bénéfices et des risques du traitement à la testostérone pour les femmes.
- (b) Pour les études sur la testostérone et les DSF :
 - (i) L'un des principaux objectifs du traitement des DSF est de soulager la détresse associée au dysfonctionnement sexuel.
 - (ii) Actuellement, aucun questionnaire ne couvre tous les domaines de la fonction sexuelle féminine ; c'est pourquoi on devra utiliser une combinaison de domaines de différents questionnaires.
 - (iii) Les événements sexuels satisfaisants ne doivent plus être utilisés comme mesure primaire de l'efficacité dans les essais cliniques sur les femmes atteintes de DSF.
 - (iv) Un ensemble de résultats fondamentaux clairement définis doit être établi.
 - (v) Il est nécessaire de disposer d'un instrument pour évaluer la fonction sexuelle, présentant les caractéristiques suivantes : applicabilité générale ; non spécifique à une maladie ; validité discriminante élevée entre les femmes ayant reçu un diagnostic de DSF et les femmes sexuellement fonctionnelles ; validé pour mesurer la DSF *en soi* et comme instrument pour dépister et diagnostiquer la DSF, et pour mettre en évidence une réponse cliniquement significative aux interventions ; couvrant différents domaines, chaque domaine comprenant plusieurs éléments ; traduit dans plusieurs langues, avec retraduction vers l'anglais ; satisfaisant l'évaluation la plus rigoureuse pour obtenir l'approbation des organismes réglementaires.

- (c) Il est nécessaire de mettre au point des ECR suffisamment puissants sur les effets de la testostérone sur la santé musculosquelettique des femmes ayant une masse osseuse normale, une masse osseuse faible, une ostéopénie/ostéoporose et une sarcopénie, avec des résultats incluant la densité minérale osseuse vertébrale, et du col du fémur et de la hanche totale, le score de l'os trabéculaire, les biomarqueurs sériques, les risques de fractures, la composition du corps et la force musculaire.
- (d) Il est nécessaire de mettre au point des ECR suffisamment puissants sur les effets de la testostérone sur les performances cognitives.
- (e) Des études doivent être entreprises pour établir la sécurité d'emploi à long terme sur le plan cardiométabolique et sur le plan mammaire du traitement à la testostérone pour les femmes.

RÉSUMÉ ET MESSAGES CLÉS

Le groupe d'experts international a conclu que la seule indication fondée sur des données probantes pour le traitement de la testostérone chez les femmes est le traitement du TDSH les femmes ménopausées, les données disponibles étayant un effet thérapeutique modéré. Les données sont insuffisantes pour corroborer l'utilisation de la testostérone pour le traitement de tout autre symptôme ou pathologie clinique, ou pour la prévention des maladies.

Les méta-analyses des données disponibles ne révèlent aucun effet indésirable grave lors de l'utilisation de la testostérone à des doses physiologiques, sachant toutefois que les femmes à risque cardiométabolique élevé ont été exclues des populations étudiées. La sécurité d'emploi du traitement à la testostérone à long terme n'a pas été établie.

Il a été jugé de la plus haute importance que le diagnostic du TDSH comporte une évaluation clinique complète et que d'autres facteurs contribuant DSF aient pu être identifiés et pris en compte avant que le traitement à la testostérone soit mis en place^{10,11}. Une mesure du taux sanguin de testostérone totale ne doit pas être utilisée pour diagnostiquer le TDSH. Le traitement ne devrait se faire qu'avec des formulations qui permettent d'atteindre des concentrations sanguines de testostérone approchant des concentrations physiologiques avant la ménopause. Sachant qu'aucun produit destiné aux femmes n'est actuellement approuvé par une agence réglementaire nationale, les formulations destinées aux hommes peuvent être judicieusement utilisées à des posologies adaptées pour les femmes, et les taux sanguins de testostérone doivent être surveillés régulièrement. Le groupe d'experts s'est prononcé contre l'utilisation de la testostérone en préparation.

Le groupe d'experts a souligné la nécessité impérieuse d'approfondir la recherche sur le traitement à la testostérone pour les femmes, et de développer et homologuer des produits indiqués spécifiquement pour les femmes.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mme Lee Tomkins, directrice générale de l'International Menopause Society, pour son aide dans l'organisation et la coordination de la réunion de consensus.

Contributions des auteurs

Revue systématique et méta-analyse de la littérature, R.M. Islam et S.R. Davis ; recherche documentaire supplémentaire, tous les coauteurs ; synthèse des informations et ébauches d'énoncés, tous les coauteurs ; première ébauche de manuscrit, S.R. Davis, R. Baber, N. Panay ; révision du manuscrit, tous les coauteurs.

Provenance et examen par les pairs : le présent texte est une déclaration de consensus au niveau mondial.

Conflits d'intérêts

Le **Dr Davis** est récipiendaire d'une subvention de partenariat du NHMRC (National Health and Medical Research Council, Australie) (subvention n° 1152778), d'une subvention de chercheur principal du NHMRC (subvention n° 1135843), d'une subvention de projet du NHMRC (subvention n° 1105305), d'une subvention « Accelerator Grant » de la National Breast Foundation : et de la Grollo-Ruzzene Foundation. Le Dr Davis déclare avoir reçu des honoraires de Besins et de Pfizer Australia, et avoir été consultant pour Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals et Que Oncology. Elle est médecin investigatrice pour Que Oncology (argent versé à son établissement).

Le **Dr Baber** a reçu un financement de Que Oncology pour un essai de recherche clinique. Le Dr Baber déclare avoir reçu des honoraires ou des frais de consultant de la part de Besins Pharmacology et de Pfizer Australia pour des conférences de formation, et avoir participé à des bureaux de conférenciers pour Besins Pharma et Pfizer.

M. Bitzer déclare avoir reçu des honoraires ou des frais de consultant de la part de Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck et Mitsubishi. Le Dr Bitzer a participé à des bureaux de conférenciers parrainés par Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex et Effik.

Le **Dr Kingsberg** est un consultant qui a participé à des comités de recherche ou de conseil scientifique pour AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi et a des stock options de Viveve. Le Dr Kingsberg reçoit des financements/soutien à la recherche d'Endoceutics, Palatin, reçoit des honoraires de la part des

organismes mentionnés ci-dessus et a participé à un bureau de conférenciers commandité par la compagnie pour TherapeuticsMD.

Le **Dr Liu** a reçu des fonds d'AbbVie, AMAG et Femsys pour des essais cliniques. Le Dr Liu déclare également avoir reçu des honoraires ou des frais à titre de consultant pour Allergan, TherapeuticsMD, Ferring, Daré et Mitsubishi-Tanabe.

Le **Dr Panay** a reçu des fonds pour les études suivantes : Abbot/Mylan (étude OPTIMISE), Asarina (étude SEPRANOLONE), Lawley Pharmaceuticals (étude T-BONE), Pharm Olam/NeRRe (étude SWITCH 1), PregLem (étude ESMYA), Yes Company (étude REVIVE Me). Il a reçu des honoraires ou des frais de consultant de la part d'Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur et Shionogi. Le Dr Panay a participé à des bureaux de conférenciers parrainés par Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi et Theramex.

Le **Dr Parish** déclare avoir reçu des honoraires ou des frais de consultant de la part pour sa participation à des conseils consultatifs scientifiques pour Allergan, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals et aux services de consultation scientifique pour AMAG, Daré Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble et TherapeuticsMD. Le Dr Parish a participé à des bureaux de conférenciers commandités pour AMAG Pharmaceuticals (deux conférences) et Valeant Pharmaceuticals (deux conférences). Le partenaire du Dr Parish a reçu une subvention sans restriction de Valeant Pharmaceuticals pour développer des supports de formation sur le TDSH.

Le **Dr Rymer** est récipiendaire d'une subvention KHP/GSTT, d'une subvention de la Fondation Rosetree et d'une subvention au titre du projet 100 000 Genomes Project. Le Dr Rymer rapporte avoir reçu des honoraires de Gilead pour siéger à un conseil consultatif.

Le **Dr Simon** a reçu des financements de la part d'AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc. (Québec, Canada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, France), Myovant Sciences (Bâle, Suisse), New England Research Institute, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Genève, Suisse), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA). Il déclare avoir reçu des honoraires ou des frais de consultation d'AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Amgen (Thousand Oaks, CA), Ascend Therapeutics (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC (Cambridge, MA), Covance Inc. (Princeton, NJ), Daré Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, Royaume-Uni), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America,

Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Genève, Suisse), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). Le Dr Simon fait état d'une participation à des bureaux de conférenciers pour AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Danemark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), et est actionnaire de Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (achat direct).

M. Vignozzi fait état d'une affiliation ou d'un intérêt financier avec TEVA-Theramex pour un soutien scientifique, avec Bayer pour un soutien scientifique et des activités de conseil, et avec IBSA pour un soutien scientifique.

Le **Dr Wierman** est professeur de médecine ; il a reçu des fonds de : VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Le Dr Wierman a reçu des honoraires ou des frais de consultant de la part Pfizer pour examiner les demandes de financement ASPIRE pour des études sur l'acromégalie, et des honoraires de la Société d'endocrinologie pour l'enseignement dans le cadre de l'examen du Comité d'endocrinologie et des séminaires Clinical Endocrine Update. Le Dr Wierman est consultant auprès de la National Hockey League des États-Unis et consultant auprès de l'USADA, Association Anti-dopage des États-Unis.

Aucun autre conflit potentiel à déclarer.

Source de financement La rédaction de la présente déclaration de position a été soutenue par les sociétés énumérées ci-dessus. Il n'y avait aucun autre financement externe à signaler. SRD est chercheur principal du NHMRC(1135843).

RÉFÉRENCES CLÉS

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 July 25. Epub ahead of print
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348–51
3. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
4. Haring R, Hannemann A, John U, *et al.* Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15

5. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, *et al.* Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509–16
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534
7. Groenestegge WM, Bui HN, ten Kate J, *et al.* Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154–6
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542–8
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467–87
11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452–62
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888–906
14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91–6
16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475-82 e15
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, *et al.* Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463–91
18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, *et al.* Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42

