

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 / TOU3 / 2154

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

TEULÉ Ludivine

L'hormonothérapie dans le cadre d'une transition de genre

Le 17 décembre 2024

Directeur de thèse : Pr. CUSSAC Daniel

JURY

Présidente : Pr ROUSSIN, Anne

1^{er} assesseur : Pr CUSSAC, Daniel

2^{ème} assesseur : Pr GUIARD, Bruno

3^{ème} assesseur : Dr DALENC, Laurent

4^{ème} assesseur : Dr PRIÉ, Jean Gabriel

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon Maître de thèse Monsieur Cussac ainsi que l'ensemble du corps professoral de la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse pour la qualité de la formation que j'ai reçue. Je tiens également à remercier mes confrères et consœurs qui m'ont tant appris tout au long de mon apprentissage de ce merveilleux métier.

- A Lucie. Tous les remerciements de la terre ne suffiront pas. Tu m'as soutenue durant ces cinq longues années d'études et dans tous les moments qu'elles ont compté, les bons comme les mauvais. Tu es venue vivre à Toulouse pour rester à mes côtés lors de mes études. Tu as accepté de partir quand j'ai trouvé un stage à la campagne. Tu as toujours été là. Et je sais que tu seras toujours là. Au début d'une nouvelle étape de notre vie à deux (sans la thèse, enfin !)
- A ma maman qui a été à mes côtés durant tout mon apprentissage. Quand j'étais petite tu étais à mes côtés tous les soirs pour m'aider à apprendre les leçons. En PACES tu m'as préparé de bons petits plats que tu congelais tous les jours pour que je puisse me concentrer sur mes études. Si j'ai réussi c'est grâce à toi.
- A mon papa. « Alors, elle en est où ta thèse ? » Elle est là ! Merci pour ton soutien. Je n'oublie pas que tu as été là pour m'aider à réaliser mes rêves. Je suis une fille comblée, merci.
- A Serge et Régine. Un jour, Serge m'a dit « tu n'es pas vraiment notre fille mais c'est un peu pareil ». Vous n'êtes pas vraiment mes parents mais dans mon cœur, c'est un peu pareil. Merci de m'avoir soutenue durant ces 5 années. Merci pour toutes les soirées à Mourties et Lesperty qui m'ont permis de me vider la tête entre deux séances de révision. Vous êtes ma deuxième famille.
- A mon Petit Bout. Merci de m'avoir soutenue. Ta grande sœur sera toujours là pour toi.
- A mon grand frère Anthony. Merci de me faire rire et de me soutenir à chaque étape de ma vie.
- A Laurent et Jean Gabriel. Merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie quand j'étais en quatrième année. Je m'y suis sentie tellement bien que j'y suis restée ! Merci pour votre patience, pour tout ce que vous m'avez appris et m'apprenez encore.
- A toute l'équipe de la pharmacie de Varen. Cécile, Nathalie, Marie, Léa et Laurent. Merci d'être là tous les jours pour m'aider et m'épauler dans le début de cette vie professionnelle bien chargée. Merci pour tout ce que vous m'apprenez. Et merci pour tous les goûters, les crêpes, les gâteaux et les cookies. Rien de mieux pour mettre du soleil dans une journée !
- Au Professeur William Camu. Merci pour les conseils et le temps consacré à la relecture de ma thèse. Pouvoir bénéficier de votre expérience et point de vue m'a été d'une grande aide. Du fond du cœur, merci.
- A mes amies de la fac. Maylis, Marina, Jena, Viviane, Morgane, Cindy... Ces sept années sont passées trop vite ! Je vous garde dans mon cœur, merci pour tous ces souvenirs.

- A Léonie. Le sujet de cette thèse ne me serait pas venu à l'esprit si je ne vous avais pas rencontré lors de mon stage de 4^{ème} année. Merci pour votre témoignage et votre joie de vivre. Je sais désormais que je pourrais mieux vous prendre en charge.
- Merci à toutes les personnes qui m'ont demandé (pour certains tous les deux jours) si j'avais enfin passé ma thèse. Vous pouvez me le redemander encore une fois, je vous annoncerai avec fierté que oui !!

Sommaire

Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
I. Généralités.....	12
1. Définitions.....	12
2. Épidémiologie.....	15
3. Les personnes transgenres dans l'Histoire.....	15
4. Hypothèses sur les origines de la dysphorie de genre.....	16
5. Santé mentale et traitement hormonal.....	18
II. Traitement des adultes en France.....	18
1. Prise en charge par l'Assurance Maladie en France.....	18
2. Limites de la prescription d'hormonothérapie.....	19
3. Traitement hormonal des femmes transgenres.....	19
1) Estrogènes.....	20
2) Les anti-androgènes et apparentés.....	25
a) L'acétate de cyprotérone.....	27
b) Les analogues de la GnRH.....	29
c) La spironolactone.....	30
d) Autres anti-androgènes non usités.....	32
e) Cas de la progestérone.....	32
f) Anti-androgène et orchidectomie.....	34
3) Surveillance.....	34
4) Examens complémentaires.....	35
5) Fertilité.....	36
6) Chronologie des effets de la transition.....	37
4. Traitement hormonal des hommes transgenres.....	38
1) La testostérone.....	38

a)	Biologie	38
b)	Spécialités disponibles en France.....	40
c)	Posologie	41
d)	Interactions médicamenteuses.....	41
e)	Contre-indications	42
f)	Effets indésirables	42
2)	Surveillance biologique.....	43
3)	Examens complémentaires.....	44
4)	Fertilité.....	45
5)	Chronologie des effets de la transition.....	46
III.	Traitement des mineurs	47
1.	Traitement bloqueur de la puberté	47
1)	Analogues de la GnRH.....	48
2)	Progestatif.....	50
3)	Les anti-androgènes.....	51
4)	Suivi lors d'un traitement bloquant la puberté.....	51
5)	Supplémentation.....	51
6)	Préservation de la fertilité.....	52
7)	Bénéfice et risque des traitements bloqueur de puberté.....	53
2.	Traitement inducteur de puberté	53
1)	Adolescente transgenre.....	54
2)	Adolescent transgenre.....	54
3)	Suivi des adolescents transgenres sous traitement inducteur de puberté.....	55
4)	Préservation de la fertilité.....	55
5)	Chirurgie.....	55
IV.	Discussion	56
	Conclusion.....	58
	Bibliographie.....	59

Liste des abréviations

- ALD : Affection de longue durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMP : Assistance médicale à la procréation
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- CIM : Classification internationale des maladies
- CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie
- CYP : Cytochrome P
- DG : Dysphorie de genre
- DHEA : Déhydroépiandrostérone
- DHT : Dihydrotestostérone
- DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux).
- FSH : Hormone de stimulation folliculaire
- FtM : Female to Male (transition d'un genre féminin vers un genre masculin)
- GnRH : Gonadotropin-releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines)
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HDL : High-density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
- IMC : Indice de masse corporelle
- INR : International normalized ratio (rapport normalisé international)
- LDL : Low-density lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
- LGBT+ : Lesbienne, gay, bisexuel et transgenre.
- LH : Hormone lutéinisante
- MtF : Male to Female (transition d'un genre masculin vers un genre féminin)
- OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- PMA : Procréation médicalement assistée
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- UVB : Rayon ultraviolet de type B
- VIH : Virus d'immunodéficience humaine
- VLDL : Very low-density lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)
- WPATH : World professional association for transgender health (association mondiale pour la santé des personnes transgenres)

Introduction

La transidentité a bénéficié d'un éclairage médiatique sans précédent au cours de ces dernières années. Alors que de plus en plus de personnes présentant une dysphorie de genre souhaitent entamer une transition de genre, les recommandations françaises venant encadrer ces traitements restent inexistantes.

Un rapport relatif à la santé et aux parcours de soins des personnes transgenres a été remis en 2022 au Ministre des Affaires sociales et de la Santé de l'époque, Monsieur Olivier Véran, afin d'informer sur les modalités de prise en charge actuelles des personnes transgenres en France. La conclusion de ce rapport était, je cite : « la nécessité de renouveler l'organisation des parcours de transition avec pour principe clefs, l'autodétermination, le consentement éclairé, la reconnaissance de la diversité des parcours, une place renforcée des professionnels de santé de premier recours, un travail en réseau et un repositionnement du rôle de la psychiatrie » (1).

Afin d'atteindre ces objectifs, notamment concernant la place des professionnels de santé de premiers recours, le développement de la formation initiale et continue des professionnels de la santé aux « problématiques trans » est un des aspects importants pour améliorer l'accès aux soins des personnes transgenres. Ces formations doivent pouvoir s'appuyer sur des recommandations nationales et internationales afin d'améliorer les pratiques existantes. Ce rapport insiste également sur la nécessité de former le pharmacien, aux recommandations de bonnes pratiques en matière d'hormonothérapie.

Bien que les premières recommandations de la Haute Autorité de Santé sur le parcours de transition des personnes transgenres soient en cours de réalisation, il n'existe pour l'instant aucune recommandation de bonnes pratiques nationales concernant le traitement hormonal des personnes transgenres ayant décidé d'entamer une transition.

Le but de ce travail de thèse est d'essayer de réunir les recommandations et les études disponibles au niveau international et national, en attendant les recommandations de la Haute Autorité de Santé, afin de fournir aux pharmaciens d'officine un compendium concernant les molécules utilisées lors d'une hormonothérapie, leurs effets attendus et indésirables, les interactions possibles ainsi que les modalités de suivi.

Les recommandations citées dans cette thèse sont celles retenues par la Haute Autorité de Santé dans l'élaboration de ses futures recommandations, à savoir celles de l'Endocrine Society (2).

I. Généralités

1. Définitions

Le sujet de la transidentité s'accompagne d'un vocabulaire spécifique qu'il est utile de maîtriser. Le pharmacien d'officine, comme tous professionnels de santé, sera ainsi plus à l'aise dans sa communication avec les personnes transgenres.

Le sexe biologique est déterminé sur des critères biologiques, d'ordre physique ou physiologique. Il se base sur l'étude de l'anatomie (particulièrement des organes génitaux mais aussi des caractères sexuels secondaires), des chromosomes, de l'expression chromosomique, des hormones sexuelles produites et de leur concentration.

Dans le contexte du sexe biologique, on pourrait définir un homme comme un être humain possédant des gonades différenciées de type testicules produisant des gamètes différenciés : des spermatozoïdes. Ces gamètes sont produits dans deux testicules situés en dehors de la cavité abdominale et sont éjectés par le pénis lors de l'éjaculation. Les chromosomes présents sur la 23^{ème} paire sont de type XY. L'expression chromosomique de cette paire permet à la puberté l'apparition de caractères sexuels secondaires sous l'action de l'hormone masculine majoritaire qu'est la testostérone. Les caractères sexuels secondaires sont l'augmentation du volume testiculaire correspondant au développement des tubes séminifères, le développement de la verge et du scrotum qui se pigmentent, le développement de la pilosité pubienne puis axillaire, une gynécomastie pubertaire fréquente et spontanée qui est régressive le plus souvent, la mue de la voix, l'augmentation de la masse musculaire, les premières éjaculations, l'augmentation du volume de la prostate, la pilosité de la face, du tronc et des membres.

De la même façon, nous pouvons définir le sexe biologique féminin comme suit. Une personne de sexe biologique féminin est un être humain avec des gamètes différenciés en ovocyte. Ces gamètes sont stockés dans les ovaires présents dans l'abdomen. Le reste du tractus génital féminin est également protégé dans l'abdomen et comprend les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin. La partie externe du tractus génital féminin est la vulve. Au niveau chromosomique la 23^{ème} paire est de type XX. L'expression chromosomique de ce caryotype permet à la puberté la mise en place des caractères sexuels secondaires sous l'action des hormones féminisantes principales que sont les estrogènes et la progestérone. Les caractères sexuels secondaires se mettant en place à la puberté sont le développement des seins, le développement de la pilosité pubienne puis axillaire, l'apparition de la ménarche puis des menstruations, la modification de la vulve, le développement de l'utérus et des ovaires avec augmentation des follicules.

Pour une minorité de la population, environ 1,7% de la population française, les caractéristiques sexuelles ne correspondent pas aux sexes biologiques préalablement définis. Ces personnes sont des personnes dites intersexes. On distingue trois types de variations :

- Une variation anatomique avec des organes génitaux atypiques. Dans le cadre d'une hyperplasie congénitale des surrénales, des personnes de caryotypes XX peuvent présenter à la naissance une virilisation des organes génitaux allant d'une hypertrophie clitoridienne jusqu'à un aspect masculin des organes génitaux sans gonades externes palpables (sans testicule descendu dans les bourses). Les organes génitaux externes sont des ovaires et un utérus normal.
- Une production atypique d'hormones ou une réceptivité différente aux hormones. Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes fait partie de cette catégorie. Ce syndrome s'exprime chez des personnes ayant une 23^{ème} paire chromosomique de type XY. Au stade embryonnaire, malgré un caryotype masculin, ils développent des organes génitaux externes de type féminin (vulve) avec des testicules restant dans la paroi abdominale et une absence de structure müllérienne (utérus, trompes de Fallope, partie haute du vagin). Ce syndrome est souvent diagnostiqué à l'adolescence chez des jeunes filles présentant une aménorrhée primaire.
- Un caryotype atypique : tel que le syndrome de Turner par exemple. Les personnes présentant ce syndrome ont un unique chromosome X au lieu de la 23^{ème} paire.

Le genre pour sa part est un concept désignant les processus de construction sociale et culturelle des identités féminines et masculines. Traditionnellement, nos sociétés européennes différencient deux genres : le genre féminin et masculin. Ces genres ont leurs propres normes qui varient dans le temps et l'espace (3). Le genre est donc une construction sociale propre à chaque culture présentant de nombreuses variabilités dans l'espèce humaine, dans une même période temporelle aussi bien que dans des temporalités différentes.

De nos jours, le genre est vécu par certains, non pas comme un système binaire, mais comme un continuum entre strictement femme et strictement homme. Ces personnes se considèrent comme non binaire.

L'expression de genre correspond aux codes et stéréotypes sociaux et culturels associés à la féminité et à la masculinité. Cette expression de genre s'exprime individuellement à travers des comportements, des vêtements, des coupes de cheveux, des attitudes, des centres d'intérêts etc. Par exemple, le rose est associé aux filles tout comme les poupées, les robes et la danse. Au contraire, le bleu, le football, les camions et les caleçons sont associés aux garçons.

L'identité de genre est le sentiment intime que ressent une personne d'être un homme, une femme, les deux ou ni l'un ni l'autre.

Les personnes de genre ni féminin ni masculin sont des personnes dont l'identité de genre et/ou l'expression de genre diffère partiellement ou totalement avec le sexe biologique dans une culture et une période temporelle données. L'adjectif transgenre est un terme parapluie pour désigner des personnes dont l'identité de genre diffère partiellement ou totalement du sexe biologique. Il englobe aussi bien des personnes se reconnaissant dans le système binaire (une personne de sexe biologique masculin avec une identité de genre féminin) que des personnes ne se reconnaissant pas dans ce système (une personne de sexe biologique masculin avec une identité de genre non binaire, c'est-à-dire ni masculin ni féminin). Une femme transgenre est une personne de sexe biologique masculin se définissant comme une femme. Un homme transgenre est une personne de sexe biologique féminin se définissant comme un homme.

Le terme cisgenre définit une personne dont l'identité de genre est conforme au sexe biologique. Un homme cisgenre est une personne avec une identité de genre masculine et un sexe biologique masculin.

L'orientation sexuelle est l'attraction physique et émotionnelle d'une personne pour des personnes du même genre qu'elle (homosexuelle), du genre opposé (hétérosexuelle), des deux genres indifféremment (bisexuelle) ou l'absence d'attraction quel que soit le genre (asexuelle). On se base sur l'identité de genre pour décrire l'orientation sexuelle d'une personne. Une femme transgenre attirée par les femmes est une femme homosexuelle. Un homme transgenre attiré par les femmes est un homme hétérosexuel.

Le terme dysphorie de genre (DG) désigne la souffrance psychique créée par l'inadéquation entre le genre ressenti (l'identité de genre) et le genre assigné à la naissance (le sexe biologique). Ce terme médical est inscrit dans le DSM (manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux) depuis 2015 et établi sur la base de deux critères :

- Une non-congruence marquée entre le genre vécu et/ou exprimé et le genre assigné à la naissance, depuis au moins six mois.
- Cette non-congruence doit être accompagnée d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social.

La détresse ressentie dans la DG peut avoir plusieurs composantes. Une composante physique : la souffrance peut être due à l'inadéquation corporelle entre l'identité de genre et les caractères sexuels développés (pilosité, organes génitaux externes, répartition des graisses etc.). Une composante psychique et sociale, qui est bien souvent prédominante dans la souffrance expérimentée, liée aux stéréotypes sociaux d'une dichotomie homme/femme imposant des normes de genre et des expressions de genre. Les personnes transgenres ne répondent pas à ces injonctions sociétales, ce qui peut les entraîner à être stigmatisées voire discriminées, engendrant ce que l'on appelle un stress des minorités. Ce modèle de stress minoritaire évoqué par Meyer en 2003 (4) tend à expliquer la plus grande prévalence de troubles mentaux dans la communauté LGBT+ par l'exposition à un stress chronique supplémentaire par rapport à la population cisgenre hétérosexuelle. Ce stress chronique est dû à des facteurs exogènes (discrimination, harcèlement, agressions physiques) et endogènes (anticipation de la stigmatisation, non dévoilement de son identité sexuelle ou de genre, transphobie ou homophobie internalisée).

La DG peut évoluer vers des troubles psychiatriques, notamment à cause de ce stress des minorités. Une étude multicentrique (5) de 2013 effectuée en Europe a démontré que les personnes transgenres ont un risque accru de 38% par rapport à la population cisgenre et hétérosexuelle de développer un trouble psychiatrique tel que troubles de l'humeur dont dépression, troubles anxieux. Par ailleurs, les addictions et les conduites sexuelles à risque sont également plus élevées que dans la population hétérosexuelle cisgenre. Ces conduites sexuelles à risque induisent une plus grande prévalence du VIH. En 2008 aux États-Unis d'Amérique, les populations transgenres avaient une prévalence du VIH de 37% supérieure au reste de la population (6).

2. Épidémiologie

Il est difficile de trouver des données statistiques sur la prévalence de personnes transgenres dans la population. Le rapport de la HAS de 2022 sur le parcours de soin des personnes transgenres rappelait qu'il n'y a pas de données épidémiologiques sur la population de personnes transgenres en France. Nous allons donc essayer de trouver une prévalence au niveau mondial.

Le principal problème, auquel se heurtent les études cherchant à établir des données statistiques sur la population transgenre, est la définition des « cas » retenus. Certaines études vont estimer la population transgenre en se basant sur des critères médicaux tels que le nombre de personnes ayant fait la demande d'une chirurgie de réassignation sexuelle, d'une hormonothérapie, ou le nombre de personnes ayant reçu un diagnostic de DG. D'autres études vont se baser sur les demandes de changement de prénom et/ou de genre auprès de l'état civil. Ces deux premiers types d'études s'appuient sur des critères secondaires. Elles permettent d'inclure les personnes transgenres ayant entamé des démarches administratives et/ou médicales ; cependant, les parcours des personnes se définissant comme transgenre sont variés et tous ne ressentent pas le besoin (ou n'osent pas) passer par ces étapes. Une partie de la population transgenre est donc exclue de ces études.

Par ailleurs, quelques études, dont certaines sont des enquêtes nationales, vont directement demander aux participants à quel genre ils s'identifient. Cependant, ces dernières s'appuient rarement sur les meilleures pratiques en vigueur pour recueillir des données. Le rapport de 2019 de l'OCDE (7) avait souligné que les résultats donnés par les participants varient en fonction de la méthode de questionnement utilisée lors de l'enquête. Une méthode avec un questionnement en une seule étape demandant directement à la personne si elle se considère comme transgenre peut entraîner des déclarations erronées par méconnaissance du terme employé. La méthode de questionnement idéale aurait lieu en trois étapes : demander en premier lieu le sexe assigné à la naissance, puis le genre auquel la personne s'identifie actuellement et enfin si les deux premières questions ont des réponses différentes, demander à la personne si elle s'identifie comme transgenre.

En réunissant toutes ces études, une méta-analyse de 2017 (8) a réussi à estimer une prévalence moyenne de personne transgenre au niveau mondial de 355 pour 100 000 personnes. Si on regarde de plus près le genre, sur une population de 100 000 personnes on trouve en moyenne 238 personnes assignées homme à la naissance et se définissant comme femme (aussi appelé Male to Female ou MtF) et 117 personnes assignées femme à la naissance et se définissant comme homme (aussi appelé Female to Male ou FtM).

3. Les personnes transgenres dans l'Histoire

Bien que la transidentité bénéficie d'une mise en lumière récente dans notre société, elle n'est en rien nouvelle. Tout au long de l'Histoire nous pouvons retrouver des traces d'hommes et de femmes qui seraient aujourd'hui qualifiés de personnes transgenres, car en désaccord avec le genre qui leur fût assignée à la naissance ou en dehors du système binaire actuel de genre. Nous pouvons citer entre autres, l'empereur romain Elagabal au troisième siècle qui portait des tenues féminines et demandait à être genré au féminin. Eleno de Céspedes, né Elena en 1545 en Espagne, une personne de sexe biologique féminin qui vécut comme un homme, devint chirurgien et épousa un homme puis une femme. En dehors de l'Europe, avant la colonisation du 19^{ème} siècle, certaines cultures reconnaissaient plus de deux genres, comme les zapotèques d'Oaxaca (un état du Mexique) qui reconnaissait un troisième genre, les

muxes. Ils vivaient selon les normes du sexe opposé, pouvaient réaliser des tâches spécifiques aux deux autres genres et épouser une personne de n'importe quel genre. En Inde, les hijras sont aussi considérés comme un troisième genre, ni homme ni femme mais suivant un mode de vie féminin.

C'est au 20^{ème} siècle (9) que les termes « transsexuel » et « travesti » vont apparaître suite à l'émergence de nombreux cas d'hommes et de femmes se décrivant comme piégés dans le mauvais corps. Ces termes sont à l'époque des termes médicaux sans valeur péjorative, utilisés par deux médecins pionniers dans le domaine de la transidentité, le Dr Magnus Hirschfeld en Allemagne et le Dr Harry Benjamin aux États Unis. Ces deux médecins seront à l'origine de nombreuses avancées médicales et sociales dans la prise en charge des personnes transgenres. En 1953, le Dr Harry Benjamin définira le transsexualisme comme « le sentiment d'appartenir au sexe opposé et le désir corrélatif d'une transformation corporelle ».

L'association Américaine de Psychiatrie (APA) utilisera le terme de travestissement dans son premier Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) en 1952. Il faudra attendre 1980 pour que la troisième version du DSM remplace le terme travestissement par le terme transsexualisme. Puis, c'est en 2000, que dans le DSM-IV-TR le terme dysphorie de genre apparait en même temps que la dépsychiatisation des personnes transgenres dans le DSM.

Parallèlement à cette classification, dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le terme médical utilisé était celui de transsexualisme et était rangé dans la catégorie des troubles mentaux et du comportement jusqu'en 2022. Depuis lors, la CIM 11 a adopté le terme « incongruence de genre » et le classe dans la catégorie des affections liées à la santé sexuelle, démontrant là aussi une avancée dans la dépsychiatisation de la transidentité.

Cette dépsychiatisation est le fruit d'un long travail des associations luttant pour les droits des personnes transgenres, notamment l'Association Professionnelle Mondiale pour la Santé des personnes Transgenres (WPATH).

4. Hypothèses sur les origines de la dysphorie de genre

La littérature scientifique a évoqué de nombreuses hypothèses quant à l'origine de la DG. A ce jour, aucune ne fait consensus. En effet, d'après les résultats des nombreuses études menées sur le sujet, il semblerait que l'identité de genre et son expression soient la résultante d'une interconnexion complexe entre la biologie, l'environnement et les facteurs culturels. La dysphorie de genre résulterait donc aussi d'une telle interconnexion complexe.

D'un point de vue biologique, une des hypothèses avancées pour expliquer l'incongruence de genre a été une exposition hormonale différente chez les personnes transgenres. Les études menées sur des adultes n'ont pas réussi à démontrer une différence de concentrations des hormones sexuelles sanguines entre des personnes transgenres et cisgenres (10). Cependant, les études menées sur des personnes ayant une pathologie influençant leur développement sexuel ont permis de nous renseigner sur le rôle des hormones dans l'identité. Par exemple, une étude a été réalisée sur des adultes de caryotype XX avec une mutation du CYP 21A2 entraînant une hyperplasie des surrénales. Cette hyperplasie surrénalienne a pour effet une virilisation congénitale chez des personnes de sexe biologique féminin. La prévalence d'incongruence de genre dans ce groupe a été statistiquement plus élevée que dans le groupe de référence qui ne présentait pas de pathologie influençant le développement sexuel. Cela

laisse suggérer une possible implication de l'exposition prénatale ou postnatale aux androgènes dans le développement de l'identité de genre (11).

Cependant, d'autres études menées sur cette même exposition dans la même population semblent plutôt indiquer que l'exposition aux androgènes tend à modifier l'expression de genre et l'orientation sexuelle plutôt que l'identité de genre (12).

Une autre hypothèse a été avancée concernant cette fois-ci l'exposition fœtale aux androgènes et la neurobiologie. Chez des fœtus de caryotype XY présentant un syndrome d'insensibilité aux androgènes, on observe une insensibilité partielle ou totale des organes (dont l'hypothalamus) aux androgènes. Il existe alors un déficit plus ou moins important de masculinisation à la naissance avec la présence d'organes génitaux externes féminins dans le cas d'une insensibilité complète ou ambiguë, si l'insensibilité est partielle. L'enfant peut, alors, être élevé comme une fille ou un garçon. Chez des personnes ayant une insensibilité partielle aux androgènes éduquées en adéquation avec les stéréotypes du genre féminin, une étude a montré une plus grande prévalence de personnes transgenres s'identifiant en tant que homme que dans une population de référence ne présentant pas cette pathologie (13).

Une autre étude s'est intéressée aux personnes présentant une insensibilité partielle aux androgènes élevées en adéquation avec les stéréotypes du genre masculin. Là aussi la part de personnes transgenres s'identifiant cette fois-ci en tant que femme était plus élevée que dans la population de référence (14). L'hypothèse avancée pour expliquer ces résultats est qu'en fonction de la réponse de certaines structures cérébrales aux androgènes, dont probablement l'hypothalamus, l'identité de genre se forme. Si ces structures sont confrontées aux androgènes lors de la phase fœtale et y répondent, l'identité de genre est masculine, tandis que si elles n'y sont pas confrontées ou n'y répondent pas, l'identité de genre est féminine.

Cette hypothèse neurobiologique est soutenue par une étude post-mortem sur des cerveaux de femmes transgenres qui présentaient des structures cérébrales de type féminin avec au niveau de l'hypothalamus un volume réduit de la partie centrale du plancher de la *stria terminalis* (15). Il est cependant à noter que les processus de différenciation sexuelle au niveau cérébral sont peu connus et de nombreuses incertitudes subsistent.

D'autres études ont retrouvé des différences dans certaines structures cérébrales, notamment concernant les neurones à somatostatine. Chez l'homme, ces cellules ont une densité qui est quasiment le double de celle retrouvée chez les femmes dans la *stria terminalis* de l'hypothalamus que nous avons vu précédemment. Une étude a comparé la densité de ces neurones sur des cerveaux post mortem de personnes transgenres et de personnes sans incongruence de genre (16). La densité des neurones à somatostatine chez les femmes transgenres était similaire à celle des sujets de sexe biologique féminin. Cette même densité chez les hommes transgenres était similaire à celle des sujets de sexe biologique masculin. L'étude s'est également intéressée au traitement hormonal pris par les sujets sans avoir retrouvé de corrélation avec la densité des neurones à somatostatines. Chez les femmes transgenres, l'absence d'androgène due à une orchidectomie ne semble pas non plus influencer la densité de ces neurones. Des différences de structure de certaines zones cérébrales semblent un facteur important pour donner un substratum anatomique à la dysphorie de genre.

Enfin, l'hypothèse d'une exposition du fœtus à une molécule ayant influencé le développement et la différenciation sexuelle de l'enfant à naître a été avancée dans une étude rétrospective (17). Cette étude a montré une plus grande prévalence de personnes transgenres chez des individus dont la mère a été traitée par phénobarbital ou bien par phénytoïne pendant la grossesse par rapport à des individus n'ayant pas été exposés à ces substances lors de la gestation. Ces résultats sont intéressants car une bonne partie des antiépileptiques agissent en modifiant la neurotransmission de façon directe ou indirecte. La phénytoïne en particulier inhibe le relargage de la somatostatine dans des cultures neuronales (18). Plus récemment, il a été montré que le phénobarbital inhibe le relargage du neuropeptide Y, un neurotransmetteur colocalisé avec la somatostatine dans de nombreux neurones cérébraux (19).

5. Santé mentale et traitement hormonal

Comme nous l'avons vu précédemment, les personnes transgenres ont plus de risques de souffrir de dépression, d'anxiété, ou de tentative de suicide que la population cisgenre. Pour autant, il est important de rappeler que la dysphorie de genre n'est pas une maladie mentale. La plus forte prévalence de ces pathologies mentales chez les personnes transgenres est la résultante complexe de traumatisme, d'une stigmatisation de la part de la société, de violences et de discriminations.

En revanche, de nombreuses études ont démontré que la mise en place d'un traitement hormonal chez des personnes présentant une DG permettait d'améliorer leur santé mentale et leur qualité de vie (20–23). Une étude de 2014 notamment avait comparé la détresse psychiatrique de personnes transgenres avant et un an après la mise en place d'un traitement hormonal (21). Les résultats montrent une détresse psychiatrique et des troubles fonctionnels présents chez un pourcentage significativement plus élevé de sujets avant le début du traitement qu'après un an. La conclusion de l'étude était donc : « le traitement hormonal semble avoir un effet positif sur la santé mentale des patients ».

Une autre étude prospective (22) a comparé la détresse psychonévrotique globale des personnes transgenres à trois étapes de leur parcours : au début de leur transition sociale, après la mise en place d'une hormonothérapie et après une chirurgie de changement de sexe. La détresse ressentie par les sujets diminuait à chaque étape de leur parcours de transition, avec une diminution plus importante lors de la mise en place du traitement hormonal.

La mise en place d'un traitement hormonal chez une personne transgenre qui exprime le désir de commencer un tel traitement permet donc d'améliorer sa santé mentale et sa qualité de vie.

II. Traitement des adultes en France

1. Prise en charge par l'Assurance Maladie en France

En France, la prise en charge de la DG par la Sécurité Sociale peut être totale si la personne obtient une reconnaissance en Affection de Longue Durée (ALD). Le nombre de bénéficiaires de l'ALD a fortement augmenté ces dernières années : selon un rapport de janvier 2022 (1) 9 000 personnes étaient concernées par cette ALD en 2020, dont 3 300 ont obtenu l'ALD dans

l'année. Cela représente 10 fois plus d'admissions qu'en 2013 selon la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). Parmi ces bénéficiaires, 70% ont entre 18 et 35 ans. Il y a autant de demandes de mise en ALD et d'avis favorables concernant des hommes transgenres que des femmes transgenres.

Il est à noter que les personnes concernées par cette ALD et les associations militantes regrettent le caractère obsolète et aléatoire des conditions d'accès à l'ALD. En effet, l'accès à l'ALD est souvent conditionné à l'obtention d'un certificat psychiatrique. De plus, les soins couverts par l'ALD peuvent varier d'une CPAM à l'autre.

2. Limites de la prescription d'hormonothérapie

Aujourd'hui l'accès à une prescription d'hormonothérapie pour les personnes transgenres est limité par plusieurs facteurs.

Tout d'abord, l'offre de soin n'est pas équitablement répartie sur le territoire. En effet, certains territoires bénéficient de pôles de référence dans la prise en charge en milieu hospitalier des personnes transgenres. Il existe notamment le programme « Transgender » du centre hospitalier de Bordeaux qui permet de regrouper des professionnels de santé formés et sensibilisés à la prise en charge des personnes souhaitant entamer ou poursuivre une transition. L'équipe comporte des endocrinologues, des chirurgiens, des psychiatres et des psychologues. Un hôpital privé à Lyon propose également un programme similaire. En dehors de ces deux pôles, peu d'équipes pluridisciplinaires spécialisées dans la prise en charge des personnes transgenres existent, bien que des initiatives se mettent en place, notamment à Lille, Limoges et Rennes.

Pour une prise en charge en ville, là aussi les difficultés existent. Les endocrinologues sont difficiles d'accès et peu d'entre eux sont spécialisés dans la transition de genre. Les patients se tournent souvent vers leur médecin généraliste, mais ces derniers ne peuvent pas prescrire certains médicaments notamment la testostérone dont la prescription est réservée à certains spécialistes.

De plus, peu de prescripteurs acceptent d'initier ou d'assurer le suivi d'une hormonothérapie, pour au moins deux raisons. Tout d'abord par méconnaissance médicale, la prise en charge des personnes transgenres n'étant pas un sujet abordé au cours des études de médecine, tout comme c'est le cas pour les études de pharmacie. Par ailleurs, il n'existe pas pour l'instant, comme nous l'avons souligné, de recommandations de bonnes pratiques sur lesquelles les prescripteurs peuvent s'appuyer. Les médicaments utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie sont tous prescrits hors Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et certains, comme la testostérone, sont soumis à une prescription initiale et annuelle par un endocrinologue, limitant les options thérapeutiques du médecin généraliste. Il existe cependant des formations à destination des prescripteurs, celles-ci sous la forme de diplômes universitaires.

3. Traitement hormonal des femmes transgenres

Le but du traitement hormonal est de développer des caractères sexuels secondaires de type féminin, ce qui permet aux femmes transgenres de vivre dans la société en tant que femme avec un corps perçu comme féminin. Ces traits considérés comme féminin pouvant être

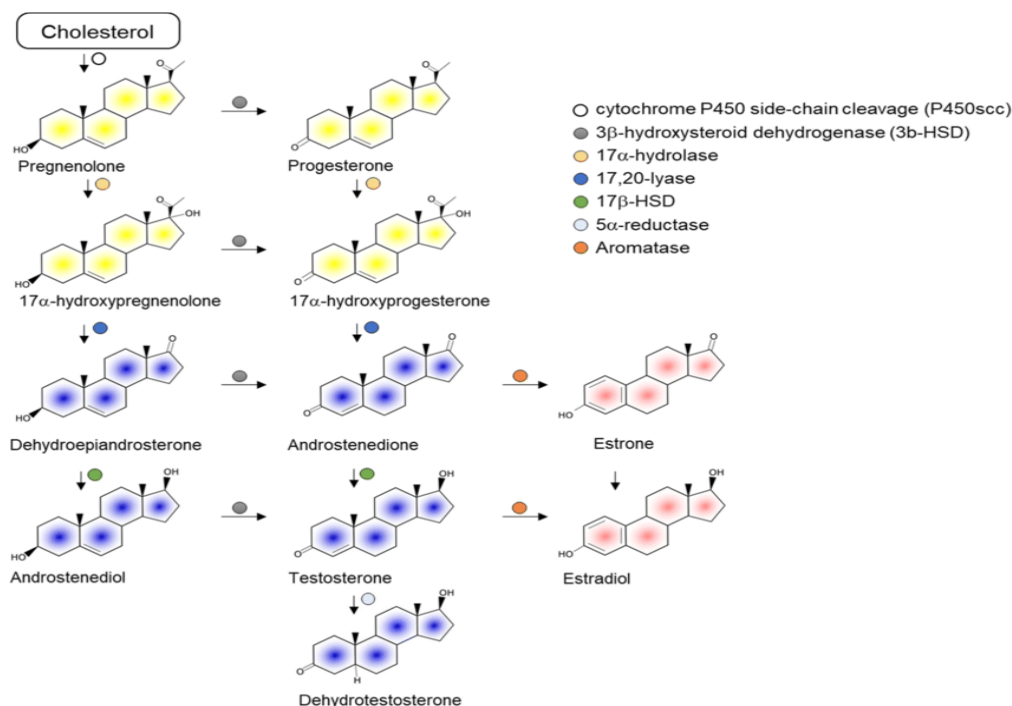
obtenus grâce au traitement hormonal sont l'augmentation de volume mammaire, une peau plus fine et une répartition des graisses jugée plus « féminine » avec un tissu adipeux plus développé au niveau des hanches qu'au niveau abdominal.

Pour obtenir ces caractères sexuels secondaires, le traitement hormonal va devoir inverser la balance œstrogènes/androgènes. L'augmentation des œstrogènes va permettre d'obtenir le développement des attributs féminins souhaités, tandis que la diminution des androgènes va entraîner une diminution de certains caractères sexuels secondaires masculins tels que la pilosité du corps et du visage et la masse musculaire.

Le schéma de traitement habituellement comprend la prise d'œstrogènes et d'un anti-androgène.

1) Œstrogènes

Le terme œstrogène désigne en réalité trois molécules : l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'œstriol (E3). Elles sont obtenues par suite d'une cascade hormonale ayant pour précurseur le cholestérol et donnant plusieurs hormones stéroïdiennes. Concernant la synthèse biologique des œstrogènes, la cascade peut être résumée comme suit : le cholestérol est métabolisé en prégnénolone par le cytochrome P450 11A1. Cette molécule va pouvoir donner de la progestérone à la suite de l'action d'une hydrogénase, et de la DHEA par l'action consécutive d'une hydrolase et d'une lyase (C17 et C20). Ces deux molécules vont à leur tour pouvoir donner de l'androstènedione consécutivement à l'action d'une déshydrogénase pour la DHEA et à l'action du CYP17A1 pour la progestérone par l'ajout d'un groupement hydroxyle en C17 puis l'action d'une 17,20-lyase. L'androstènedione peut ensuite donner de la testostérone par la suite d'une déshydrogénation en C17, qui donne à son tour de l'œstradiol (E2) sous l'action de l'aromatase. L'androstènedione peut également subir l'action de l'aromatase ce qui donne de l'œstrone (E1). Si l'œstrone est hydrogénée en C16, elle donne de l'œstriol (E3) tandis qu'elle donnera de l'œstradiol (E2) par la suite d'une déshydrogénation sur le carbone 17. Il est à noter que l'œstradiol peut également donner de l'œstrone, l'œstradiol étant la forme réduite et l'œstrone la forme oxydée.



L'estradiol est la molécule ayant l'activité estrogénique la plus forte, suivie de l'estrone. L'estriol a la plus faible activité estrogénique. Il est donc logique que la molécule utilisée en thérapeutique soit l'estradiol.

Une fois synthétisés, les estrogènes vont entrer dans les cellules de manière passive, être transportés dans le noyau et vont venir se fixer sur leurs récepteurs endogènes (ER α et ER β). Ce couple ligand-récepteur va alors agir comme un facteur transcriptionnel, c'est à dire induire l'activation de gènes et entraînant la synthèse de protéines spécifiques. En fonction de leur affinité pour leur ligand, les estrogènes vont y rester fixés plus ou moins longtemps. Plus l'affinité de l'estrogène est forte pour le récepteur, plus le temps de rétention nucléaire sera long et donc le temps de l'effet biologique sera prolongé. Cette voie est la voie génomique, elle prend plusieurs heures avant d'obtenir les protéines nouvellement synthétisées. Il existe également une voie non génomique permettant d'obtenir des effets plus rapidement, comme la vasodilatation. En effet, il a été démontré que l'estradiol (E2) possède un récepteur membranaire sur différents types de cellules (cellules de l'hippocampe, du follicule ovarien, de l'ovaire, des os, des neurones, de l'endothélium etc.) et que son interaction avec ce récepteur entraîne l'activation de différentes voies de signalisation dont celle des tyrosine-kinases connues pour avoir des fonctions dans la prolifération cellulaire.

Les effets des estrogènes, que ce soit par la voie génomique comme par la voie non génomique, sont multiples. Ils ont bien évidemment un rôle dans la différenciation sexuelle en permettant le développement des caractères sexuels secondaires et en favorisant la répartition gynoïde du tissu adipeux ainsi qu'en amincissant le derme, ce qui donne une peau plus fine. Ils ont également des propriétés anabolisantes au niveau protéique, une action cardioprotectrice par une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des HDL, ainsi qu'une action sur la régulation de la croissance et du remodelage osseux (inhibition des ostéoclastes et stimulation des ostéoblastes) (24).

La supplémentation en estrogène va faire diminuer la concentration en testostérone grâce au rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope. En initiant les estrogènes seuls, les concentrations de testostérone vont diminuer dans la tranche basse à normale pour les hommes, soit 200-300ng/dL ou 6,9-10,4 nmol/L. Cependant, le taux de testostérone sera toujours supérieur à celui présent chez les femmes cisgenres (< 75ng/dL ou 2,6 nmol/L) (25). Pour la plupart des patients, l'addition d'un anti androgène sera requise pour améliorer l'inhibition de la production de testostérone ou pour bloquer le récepteur aux androgènes.

Les estrogènes peuvent être administrés par voie orale ou transdermique. Le choix de la voie d'administration est important. En effet, par voie orale ces molécules subiront un effet de premier passage hépatique. Elles vont alors stimuler la synthèse de protéines synthétisées par le foie comme les VLDL-triglycérides, et altérer des facteurs de la coagulation provoquant une hypercoagulabilité. Cela favorise également l'apparition d'effets indésirables métaboliques tels qu'une hypertriglycémie ou une hypercholestérolémie qui augmentent le risque athéromateux, et donc le risque de thrombose.

L'éthinyl-estradiol, un estrogène de synthèse, était l'estrogène le plus utilisé en Europe avant 2003. En effet, cette molécule est un agoniste plein, son affinité avec le récepteur aux estrogènes est forte ce qui entraîne un temps de rétention nucléaire prolongé et donc un effet biologique prolongé. Cependant, de nombreuses thromboses veineuses ont été associées à cette molécule. De plus, le fait que ce soit un estrogène de synthèse rend son dosage difficile. C'est pourquoi l'estrogène le plus prescrit actuellement est l'estradiol. Cet estrogène naturel est plus facilement dosable et présente moins de risque thromboembolique par rapport à l'éthinyl-estradiol (26).

En France, l'estradiol est actuellement retrouvé seul dans les spécialités listées dans le tableau ci-dessous.

Tableau des différentes spécialités contenant exclusivement des estrogènes et disponibles en France

Voie d'administration	Orale	Transdermique
Nom de spécialité, forme galénique et dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Oromone® (comprimé) : 2 dosages en 1mg et 2mg - Provames® (comprimé) : 2 dosages en 1mg et 2mg 	<ul style="list-style-type: none"> - Delidose® (gel en sachet) : 2 dosages de 0,5mg par sachet et 1mg par sachet - Estreva® (gel transdermique) : 0,5mg par pression - Oestrodose® (gel transdermique) : 0,75mg par pression - Dermestril® (dispositif transdermique) : 3 dosages de 25µg/24h, 50µg/24h et 100µg/24h - Dermestril septem® (dispositif transdermique) : 3 dosages de 25µg/24h, 50µg/24h et 75µg/24h - Thaïs® (dispositif transdermique) : 2 dosages en 25µg/24h et 50µg/24h - Thaïs sept® (dispositif transdermique) : 2 dosages en 25µg/24h et 50µg/24h

Dans certains dispositifs transdermiques, l'estradiol est utilisé sous forme d'estradiol hémihydraté. C'est le cas pour Dermestril Septem® et Thaïs sept®. La forme hémihydratée permet l'administration de dose équivalente d'estradiol plus forte. Par exemple, Thaïs® 25µg/24h contient 2mg d'estradiol par dispositif tandis que Thaïs Sept® 25µg/24h contient 2,5mg d'estradiol par dispositif.

La dose à administrer pour une femme transgenre est comprise entre 2 et 6mg par jour.

Chez les femmes transgenres présentant un risque thromboembolique, la voie transdermique sera à préférer à la voie orale en raison de son absence de premier passage. Lors de la première délivrance d'un dispositif transdermique à une patiente, il est essentiel que le pharmacien lui explique comment s'en servir :

- Les patchs doivent être mis sur une peau propre, glabre, sèche et non irritée en évitant les plis. La zone d'application du patch doit varier afin d'éviter les irritations locales. Après application du dispositif, il est nécessaire de le tenir pressé contre la peau durant environ trente secondes pour améliorer l'adhésion.
- Bien que la dose à administrer soit écrite en dose par 24h sur la boîte, le dispositif ne doit être changé que tous les 3 à 4 jours.
- La personne doit vérifier qu'elle a bien retiré l'ancien dispositif avant d'en ajouter un deuxième afin d'éviter un surdosage.
- Les dispositifs transdermiques contenant des estrogènes ne doivent jamais être mis sur les seins.
- L'estradiol étant dégradé par les rayonnements ultraviolets, la zone d'application ne doit pas être exposée directement au soleil.
- Les patchs sont résistants à l'eau, on peut donc se doucher, se baigner et nager avec. Il faut toutefois éviter de savonner ou d'appliquer une lotion cosmétique sur la zone où est appliquée le patch.
- La chaleur peut modifier la délivrance du principe actif. Ainsi, il vaut mieux éviter les sources de chaleur telles que les saunas, les bouillottes et les bains en eaux très chaudes.
- Il ne faut pas écrire sur le dispositif transdermique au risque d'en modifier la libération. Si la personne souhaite noter le jour de pose du patch elle peut le noter sur la boîte.
- Si le patch se décolle ou tombe il est nécessaire de le changer par un nouveau patch et donc de commencer un nouveau cycle. Il est possible lors de l'application d'ajouter un adhésif par-dessus le dispositif transdermique afin d'assurer une meilleure adhérence.
- Il faut se laver soigneusement les mains après retrait et application d'un patch.

Les estrogènes, quelle que soit leur voie d'administration, sont contre indiqués dans les cas suivants :

- Cancer du sein connu, passé ou suspecté. Les estrogènes sont connus pour être l'un des principaux facteurs de risque dans le développement d'un cancer du sein (27).
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde). Comme nous l'avons vu précédemment, les estrogènes interagissent avec le foie provoquant une augmentation des facteurs de coagulation entraînant une hypercoagulabilité qui augmente le risque d'embolie. Le risque de thrombose est augmenté par l'augmentation de la synthèse des VLDL-triglycérides, des triglycérides et du cholestérol.

- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie. Il est cependant à noter que les recommandations du Centre de Référence des Maladies Rares pour les Porphyries (28) précise qu'en cas de porphyrie clinique familiale, les estrogènes peuvent favoriser l'apparition de symptômes cutanés mais que leur utilisation reste tout de même possible sous surveillance médicale et biologique. Pour les porphyries cutanées non familiales, les estrogènes sont contre indiqués seulement durant la période active de la maladie.

Si la patiente est à risque cardiovasculaire, une évaluation de la balance bénéfique/risque sera réalisée par le prescripteur et fera l'objet d'une discussion avec la personne en demande de transition de genre sans que ce ne soit pour autant une contre-indication absolue. Les critères de risque cardiovasculaire définis par la HAS (29) sont les suivants :

- Facteurs héréditaires de risque de thrombose dont le déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S. Ces facteurs héréditaires pourront être suspectés face à des antécédents familiaux thromboemboliques veineux survenus avant l'âge de 50-60 ans.
- Antécédents personnels et familiaux d'accident vasculaire cérébral
- Antécédents personnels et familiaux de cardiopathie ischémique.
- Antécédents de valvulopathies cardiaques.
- Présence de céphalées ou migraines, avec ou sans aura
- Certaines maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé et autres maladies inflammatoires de systèmes (maladies inflammatoires chroniques des intestins, syndrome myéloprolifératif), syndrome des anticorps antiphospholipides.
- Présence de facteurs de risque : âge avancé, hypertension artérielle, tabac, hyperlipidémies sévères, obésité (IMC > 30kg/m²), diabète, association de plusieurs de ces facteurs.

Toute prescription d'estrogènes doit donc être précédée d'un interrogatoire minutieux sur les antécédents personnels, familiaux et les facteurs de risque.

Concernant les interactions avec d'autres médicaments, l'efficacité des estrogènes peut être diminuée par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques qui accélèrent leur élimination. Cela concerne principalement les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). De manière paradoxale, le ritonavir et le nelfinavir qui sont deux inhibiteurs de la protéase connus pour être de puissants inhibiteurs enzymatiques, vont eux aussi, avoir des propriétés inductrices en présence d'hormones stéroïdiennes. Ces médicaments sont couramment utilisés dans le traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficiência Humaine (VIH) en associant avec d'autre anti-rétrovirus. Le traitement par estrogène des femmes transgenres infectées par le VIH nécessitera donc une surveillance plus étroite des taux sériques en estradiol.

Il est possible de mesurer les concentrations sériques d'estradiol. Les recommandations de l'Endocrine Society (2) sont de maintenir les concentrations sériques en estradiol dans la norme admise pour les femmes cisgenres en phase folliculaire, soit 100-200pg/ml. Au cours de la première année de traitement, ce dosage doit être réalisé tous les 3 mois puis 2 fois par an tout au long du traitement. Le maintien de la concentration d'estradiol sérique dans ces normes permet de prévenir l'apparition d'effets secondaires à long terme.

Il est important que les professionnels de santé dont le pharmacien prennent le temps de discuter avec le patient des risques et bénéfices du traitement par estradiol, notamment de les sensibiliser au risque thromboembolique. Afin de réduire ce risque, il semble raisonnable d'encourager le sevrage tabagique à tout moment du traitement. Le port de chaussettes, de bas ou de collants de compression peut être suggéré. Il est nécessaire d'insister sur l'importance d'une bonne hygiène de vie, notamment concernant la lutte contre la sédentarité.

L'éducation des patientes à la reconnaissance des signes d'une thrombose veineuse et d'une embolie pulmonaire est également un levier de prévention. Les signes d'une thrombose veineuse sont habituellement une douleur inhabituelle au niveau du mollet augmentée par la marche, associé à un œdème. Les signes les plus fréquents d'une embolie pulmonaire sont quant à eux un essoufflement inhabituel, une douleur thoracique majorée à l'inspiration profonde, des crachats de sang et/ou une toux inexplicée. Bien que l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse soient fréquemment asymptomatiques, l'identification de ces symptômes peut permettre une prise en charge plus rapide d'un événement thromboembolique.

2) Les anti-androgènes et apparentés

Les femmes transgenres sont des personnes nées pour la très grande majorité avec des testicules. La testostérone, habituellement produite par les testicules, est produite chez les femmes cisgenres en petites quantités dans les ovaires. Elle est également produite dans le foie et les tissus périphériques (notamment le tissu adipeux et le muscle) quel que soit le sexe de naissance.

De nombreuses études ont montré que les estrogènes seuls sont insuffisants pour diminuer la testostéronémie des femmes transgenres de façon à atteindre les normes des femmes cisgenres. Ces études ont montré que l'ajout d'un traitement anti-androgène permet d'atteindre cet objectif (2,30,31).

Il est à noter que trois effets indésirables sont communs aux anti-androgènes. Tout d'abord ils augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT (32), car la testostérone raccourcit la repolarisation ventriculaire et donc cet intervalle. L'allongement du QT peut dans de très rares cas déclencher une arythmie de type « torsade de pointes ». Cette arythmie peut s'arrêter d'elle-même, mais dans de rares cas elle peut mener à un arrêt cardiaque mortel. L'existence de cet effet indésirable nécessite donc un suivi cardiovasculaire attentif.

Le second effet indésirable commun aux anti-androgènes est le risque d'ostéoporose. Les ostéoblastes et ostéocytes responsables de la synthèse osseuse expriment des récepteurs aux androgènes. La diminution des taux d'androgènes circulants entraînent une diminution de la densité osseuse (33). Cette perte minérale osseuse peut conduire à une ostéoporose, notamment si les patientes présentent des risques additionnels : alcoolisme chronique, tabagisme, traitements sur un long terme avec des médicaments qui réduisent la densité osseuse tels que les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition. En présence de facteurs additionnels, un traitement préventif afin de réduire la perte minérale

devra être envisagé. Il peut comporter une supplémentation en vitamine D et/ou calcium, voire l'utilisation de biphosphonates en cas d'ostéoporose à un stade plus avancé. Toutefois, le risque d'ostéoporose varie en fonction des molécules utilisées, les analogues de la GnRH étant les molécules augmentant le plus ce risque.

Chez toutes les personnes sous anti-androgène, le rappel des mesures hygiéno-diététiques permettant de prévenir l'ostéoporose sera donc important, listons-les :

- Consommer quotidiennement des produits riches en calcium (laitages, eaux minérales calciques) et en vitamine D (poisson gras, jaune d'œuf, beurre etc.)
- Pratiquer une activité physique régulière, notamment des exercices de mise en charge (marcher, courir, monter les escaliers, danser etc.) et des exercices contre résistance (poids, haltères, étirement de bandes élastiques etc.)
- S'exposer quotidiennement à la lumière naturelle du soleil.
- Modérer sa consommation d'alcool. Santé publique France et l'Institut national du cancer proposent une valeur repère de dix verres d'alcool standards par semaine sans dépasser deux verres par jour. Il est également important d'avoir des jours dans la semaine sans consommation.
- Réduire et arrêter si possible sa consommation de tabac.

Le troisième effet indésirable commun à tous les anti-androgènes est le risque de dépression. A ce jour, bien que le lien de causalité entre la diminution des récepteurs aux androgènes et l'augmentation du risque de dépression ait pu être établi, les raisons exactes de cet effet indésirable ne sont pas clairement établies (34). Néanmoins, nous savons que les anomalies de l'hippocampe semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de la dépression (35). Une étude récente portant sur des souris ayant subi une orchidectomie (36) a confirmé que la testostérone est indispensable dans l'hippocampe afin de réduire les dommages neuronaux médiés par des radicaux libres. Ainsi, la carence en testostérone semble être un facteur potentiel de troubles neurodégénératifs et de dépression. Peut-être est-ce par ce processus que les anti-androgènes ont pour effet indésirable le risque de dépression.

Comme nous l'avons précédemment souligné, les personnes transgenres sont à risque de développer une dépression. Ce risque étant majoré par les traitements anti-androgènes, il sera important de faire un dépistage de la dépression avant toute instauration de ces traitements. Le risque dépressif et la symptomatologie de ce trouble seront à évoquer avec la personne et son entourage afin de faciliter la reconnaissance des symptômes dépressifs. Des outils d'évaluation standardisés d'aide au diagnostic pourront également être proposés.

Les recommandations de bonne pratique de la HAS de 2017 rappellent qu'un épisode dépressif est caractérisé par :

- Au moins deux symptômes principaux :
 - Humeur dépressive
 - Perte d'intérêt, abattement
 - Perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité
- Au moins deux des autres symptômes :

- Concentration et attention réduite
- Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi
- Sentiment de culpabilité et d'inutilité
- Perspectives négatives et pessimistes pour le futur
- Idées et comportement suicidaires
- Troubles du sommeil
- Perte d'appétit

Biologiquement, les anti-androgènes en diminuant la concentration d'androgènes circulants, vont être responsables d'une baisse de libido, de bouffées de chaleur et des troubles érectiles. Enfin, l'effet anti-androgénique permettra la modification de caractères sexuels secondaires, avec atrophie testiculaire, diminution de la pilosité et augmentation du volume mammaire.

a) L'acétate de cyprotérone

Cette molécule est un dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogesterone qui a un effet anti-androgène et anti-gonadotrope. Son action anti-androgénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5-alpha-dihydrotestostérone (ou DHT) à son récepteur cytosolique. L'effet anti-gonadotrope s'explique quant à lui par son effet d'inhibiteur central entraînant une réduction de la synthèse de la testostérone par les testicules. La double action de cette molécule, qui réduit la testostérone et inhibe un de ses dérivés, est donc particulièrement intéressante dans le cadre d'une transition de genre.

La seule spécialité ne contenant que de l'acétate de cyprotérone en France est l'Androcur®. Ses deux indications sont l'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale et le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

En se basant sur les recommandations de l'Endocrine Society (2), la dose journalière d'acétate de cyprotérone à administrer est de 25mg à 50mg, mais des doses pouvant aller jusqu'à 100mg sont décrites dans une étude publiée dans The Lancet (25).

L'acétate de cyprotérone est éliminé après une métabolisation principalement hépatique. A fortes doses, une toxicité hépatique dose-dépendante peut apparaître. Quelques cas d'évolutions fatales ont été rapportées, mais seulement chez des patientes prenant des doses de 100mg et plus, ce qui correspond à la posologie dans le cadre du traitement palliatif du cancer de la prostate. Un bilan biologique hépatique est recommandé avant la mise en place du traitement. L'apparition de symptômes ou de signes cliniques tels que nausées, vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées ou douleurs abdominales, pouvant traduire une toxicité hépatique, devra être attentivement surveillée. Pour cette raison, ce médicament sera contre indiqué en cas d'affections hépatiques sévères, de tumeurs hépatiques, d'un ictère ou d'un prurit persistant. Ce traitement est possible pour les patients ayant des affections hépatiques chroniques à la condition de mettre en place une surveillance biologique des marqueurs hépatiques toutes les quatre à six semaines. Le traitement devra impérativement être interrompu en cas de survenue d'ictère ou d'élévation des transaminases.

La survenue d'évènements thromboemboliques est notée dans la monographie des spécialités contenant la molécule. La responsabilité du médicament n'a cependant pas pu être établie (37). Les patients ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques ont un risque thromboembolique augmenté, et chez eux cette molécule est contre-indiquée.

Des cas de méningiomes (tumeur bénigne des méninges) simples et multiples ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone à des doses de 25mg et plus. Une corrélation, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et l'apparition de méningiome a pu être établie lors d'une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (38). Les doses cumulées peuvent être atteintes en cas d'utilisation prolongée sur plusieurs années, ce qui est souvent le cas dans le cadre d'une transition de genre. Une surveillance particulière pour le suivi et la détection de méningiomes doit être mise en place. Le RCP de l'Androcur® recommande avant le début du traitement de réaliser une imagerie cérébrale IRM afin d'éliminer l'existence d'un méningiome qui alors contre-indiquerait le traitement. Si le traitement est poursuivi plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée dans les 5 ans après la première, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Si un méningiome est diagnostiqué, le traitement par cyprotérone devra être arrêté définitivement.

Les personnes traitées doivent donc recevoir une information particulière sur ce risque de méningiome ainsi que des symptômes l'accompagnant tels que maux de tête, troubles de la vision, convulsions, perte de l'odorat pour ne citer que les plus fréquents. Une attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la personne traitée doit être présentée à la pharmacie, sans quoi la délivrance ne peut avoir lieu.

Trois autres contre-indications à la prise d'acétate de cyprotérone sont notées dans le résumé des caractéristiques du produits : présence d'une tuberculose et maladies cachexiantes, dépression chronique sévère et drépanocytose.

Étant donné sa métabolisation hépatique, quelques interactions médicamenteuses existent avec cette molécule. Dans le cadre d'une transition de genre, deux interactions déconseillées sont à retenir : le millepertuis et le pérampanel qui augmentent le métabolisme hépatique de la cyprotérone. L'association avec des inducteurs enzymatiques est à prendre en compte car pouvant entraîner une augmentation du catabolisme hépatique de la cyprotérone.

Une méta-étude regroupant plusieurs études de cas de personnes transgenres sous acétate de cyprotérone (39) conclue que la prise de cette molécule chez les femmes transgenres est associée à un risque plus élevé de méningiomes et de prolactinomes (une tumeur hypophysaire bénigne sécrétant de la prolactine). Au vu de ces risques, le Royaume Uni a arrêté la prescription d'acétate de cyprotérone dans les transitions de genre au profit des analogues de la GnRH (2). En France, d'après le rapport de 2022 de la HAS (1), l'acétate de cyprotérone reste l'anti androgène de première intention. Cela peut s'expliquer par son coût, beaucoup moins élevé que les analogues de la GnRH. Pour ce qui est de sa préférence par rapport à la spironolactone, cela peut s'expliquer par une plus grande efficacité de la cyprotérone à diminuer la testostéronémie jusque dans les valeurs attendues pour une personne de sexe biologique féminin (40).

b) Les analogues de la GnRH

La GnRH, ou gonadolibérine est synthétisée dans l'hypothalamus. Les neurones à GnRH vont la libérer de manière pulsatile à l'extrémité des axones hypothalamiques, à proximité de l'antéhypophyse. La fixation de la GnRH à ses récepteurs dans l'antéhypophyse va permettre la sécrétion des gonadostimulines que sont la LH et la FSH. Ces deux hormones sexuelles vont ensuite être transportées dans le sang pour aller stimuler la production de testostérone chez l'homme dans les testicules et d'estrogènes chez la femme dans le tissu adipeux et les ovaires. La testostérone et les estrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH.

L'utilisation d'un agoniste de la GnRH va venir saturer les récepteurs à la GnRH dans l'hypophyse provoquant une diminution de ses récepteurs et, par là même, une diminution de la sécrétion des gonadotrophines. Cette désensibilisation intervient après une décharge initiale de LH et de FSH appelée « flare-up ». L'augmentation de LH et de FSH en début de traitement va entraîner une augmentation de la production d'hormones sexuelles puis, trois à quatre semaines plus tard, celles-ci seront retrouvées qu'en taux très faible dans le sang.

Les antagonistes de la GnRH, à l'opposé, vont agir en bloquant directement les récepteurs hypophysaires, empêchant la sécrétion des gonadostimulines. Il n'y a donc pas d'effet « flare-up » lors de l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH.

En France, trois agonistes de la GnRH et un antagoniste de la GnRH sont commercialisés.

Tableau des spécialités contenant uniquement des analogues de la GnRH commercialisés en France

Analogues de la GnRH	Molécules	Spécialités	Voies d'administration
Agonistes	Leuproréline	Eligard®, Enantone®	IM / SC
	Goséréline	Zotadex®	SC
	Triptoréline	Decapeptyl®, Salvacyl®	IM / SC
Antagoniste	Dégarélix	Firmagon®	SC

Ces molécules sont des peptides synthétiques. Leur administration se fait par voie musculaire ou sous cutanée afin d'éviter leur dégradation.

Les agonistes de la GnRH ont deux AMM : une dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique ; une deuxième dans l'hormonothérapie chez la femme pré ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormono-dépendant métastatique. Les antagonistes de la GnRH n'ont l'AMM que dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Dans le cas du traitement hormonal des femmes transgenres, les analogues de la GnRH utilisés sont des agonistes de la GnRH. La posologie est une injection de 3,75mg tous les mois ou une injection de 11,25mg tous les trois mois (2). Ce traitement associé à une prise quotidienne d'estrogène permet de diminuer les gonadotrophines ainsi que la testostéronémie (41).

Les contre-indications à la prise d'agonistes de la GnRH sont la présence de métastases prostatiques avec un risque de compression médullaire à cause de l'effet flare-up qui peut provisoirement augmenter la taille de ces métastases ; ainsi que l'orchidectomie par absence de baisse additionnelle des gonadotrophines.

Concernant les précautions d'emploi, toutes ces molécules ont un risque d'allongement de l'intervalle QT du fait de la suppression androgénique.

L'utilisation d'analogues de la GnRH peut, dans de rares cas, révéler la présence d'un adénome hypophysaire. Les sujets peuvent présenter une apoplexie pituitaire, avec nécrose de l'hypophyse, dont les signes cliniques sont l'apparition soudaine de céphalées, vomissements, troubles visuels et ophtalmoplégie. Cette apoplexie pituitaire est une urgence médicale, les complications pouvant être une cécité définitive, une insuffisance hypophysaire, une insuffisance surrénalienne voire un coma.

Une autre précaution à prendre avec les agonistes de la GnRH concerne le risque d'ostéoporose. Chez les personnes avec des facteurs de risque additionnel d'ostéoporose, l'utilisation de biphosphonates en association avec les analogues GnRH permet de réduire le risque de diminution de la densité osseuse (42). Le biphosphonate le plus étudié associé aux agonistes de la GnRH est l'acide alendronique. Sa posologie est de 10mg par jour ou 70mg hebdomadaire. Son instauration nécessite au préalable un bilan bucco-dentaire à cause du risque d'ostéonécrose de la mâchoire, puis un suivi régulier par un chirurgien-dentiste tout au long du traitement. La prise de biphosphonates non gastrorésistants se fait à jeun trente minutes au moins avant le repas, sans aucune autre prise de médicaments avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée en position assise ou debout et sans se recoucher ensuite afin de réduire le risque de lésion œsophagienne dû au médicament.

Il existe un risque accru de dépression potentiellement sévère lors d'un traitement par analogue de la GnRH. Comme pour tous les anti-androgènes, la recherche préexistante d'un épisode dépressif en cours devra avoir lieu avant la mise en place du traitement et un suivi avec recherche d'épisode dépressif devra avoir lieu tout au long du traitement.

c) La spironolactone

Bien que n'étant pas un anti-androgène, la spironolactone est une molécule très utilisée chez les femmes transgenres afin de diminuer la testostéronémie. La spironolactone est un antagoniste non spécifique du récepteur de l'aldostérone. En antagonisant le récepteur de cette hormone minéralocorticoïde, elle diminue l'expression du transporteur luminal de sodium sensible à l'amiloride (ENaC). Cela induit une augmentation de l'excrétion de sodium couplée à une réabsorption de potassium. Cet effet de la spironolactone explique son indication dans l'hypertension artérielle essentielle ainsi que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique systolique.

L'antagonisme non spécifique de la spironolactone fait qu'elle interagit avec d'autres récepteurs de molécules proches de l'aldostérone tels que les minéralocorticoïdes et les hormones sexuelles. Ainsi, la spironolactone a une action inhibitrice sur les récepteurs aux androgènes, entraînant une diminution de la testostérone sérique, une impuissance dose-dépendante et chez certaines personnes une gynécomastie.

Toutefois, aucune étude n'a réussi à prouver que la spironolactone permettait d'induire le développement mammaire et la gynécomastie est loin d'être un effet secondaire fréquent de ce traitement. Il est à noter que plusieurs grades de gynécomastie existent et que seuls les plus avancés permettent un développement de la glande mammaire suffisant pour pouvoir être comparé à une caractéristique sexuelle secondaire de type féminin. La gynécomastie liée à la spironolactone n'entraînant une prolifération que de la glande mammaire et non du tissu adipeux l'entourant, le résultat obtenu peut être dysharmonieux, et parfois unilatéral.

Concernant les doses à administrer, une étude américaine (43) a démontré que la diminution de la testostérone par cette molécule était observée pour une posologie de 200mg journalier au bout de douze mois de traitement. Une seconde étude (31) plus ancienne dans laquelle des doses allant de 200mg jusqu'à 600mg par jour avaient été administrées à cinquante femmes transgenres accompagnées d'une faible dose d'estrogène, démontrait, elle aussi, une diminution de la concentration en testostérone au bout de douze mois de traitement. Elle précisait que l'augmentation du développement mammaire (gynécomastie) et la diminution des érections avaient été observées chez la plupart des patientes.

Du fait de son indication dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque chronique systolique, ce traitement pourrait être particulièrement intéressant chez les patientes présentant ces comorbidités.

Le principal effet indésirable de la spironolactone va être un risque de perturbation de l'équilibre hydroélectrique. En effet la spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, augmentant le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est majoré par d'autres comorbidités :

- L'âge (> 70 ans), une altération de la fonction rénale, le diabète
- L'association avec d'autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, diurétiques hyperkaliémisants etc.) ou connus pour entraîner des hyperkaliémies (immunosuppresseurs, triméthoprimé etc.), les suppléments potassiques (Diffu-K, Kaléorid) ou les régimes alimentaires riches en potassium (lentilles, haricots, fruits séchés, amandes, noix, épinards, champignons, avocat etc.)
- Des événements intercurrents qui majorent temporairement ce risque d'hyperkaliémie, notamment la déshydratation, une altération soudaine et importante de l'état général (infection notamment), une altération aiguë de la fonction cardiaque ou de la fonction rénale, une acidose métabolique.

De manière paradoxale, la spironolactone peut aussi entraîner une hypokaliémie chez des populations à risque, notamment les personnes âgées, dénutries, polymédiquées ou ayant une altération de la fonction cardiaque ou bien hépatique.

La spironolactone augmente l'excrétion de sodium, ce qui peut entraîner une hyponatrémie.

A cause de ces risques de perturbations hydro-électrolytiques, l'Endocrine Society recommande de réaliser un ionogramme sanguin avant la mise en place du traitement, puis une à deux semaines après son initiation. Il sera fait de même à chaque changement de posologie. Lors d'un traitement d'entretien, un ionogramme devra être réalisé régulièrement ou à la suite d'un événement intercurrent cité ci-dessus.

d) Autres anti-androgènes non usités

a. *Finastéride*

Le finastéride, en inhibant la 5 α -réductase de type 2 humaine présente dans le follicule pileux, bloque la conversion périphérique de testostérone en dihydrotestostérone. Cette molécule a été utilisée comme anti-androgène chez les femmes transgenres, mais est tombée en désuétude du fait de ses effets indésirables.

Le finastéride est indiqué pour le traitement des premiers stades de chute des cheveux (alopécie androgénique) chez des personnes de sexe biologique masculin. La posologie est de 1mg par jour.

Cette molécule était particulièrement intéressante chez les femmes transgenres souffrant d'alopécie androgénique. Une étude de cas avait montré l'efficacité du finastéride sur une patiente transgenre qui en était satisfaite (44). Cette molécule a également été étudiée chez les hommes transgenres présentant une alopécie androgénique, son efficacité avait été identique à celle observée chez les hommes cisgenres (45).

Des troubles psychiatriques ont été observés chez les patients prenant ce traitement. Ces troubles comprennent de l'anxiété, des changements d'humeur notamment une humeur dépressive, des dépressions et plus rarement des idées suicidaires. De plus, des cas de cancers du sein ont été rapportés chez les patientes prenant ce traitement. Des études rétrospectives ont permis d'observer un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein chez les patientes prenant ce traitement, sans pour autant prouver un lien de causalité (46). A causes de ces nombreux et lourds effets indésirables, cette molécule n'est plus utilisée.

b. *Flutamide*

Le flutamide est un anti-androgène pur non stéroïdien qui agit en bloquant les récepteurs androgéniques prostatiques. Cette molécule est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate avec métastases. Malgré son effet anti-androgénique, cette molécule ne permet pas de baisser la concentration sérique de testostérone (2), raison pour laquelle elle n'est pas utilisée dans le traitement des femmes transgenres.

c. *Dutastéride*

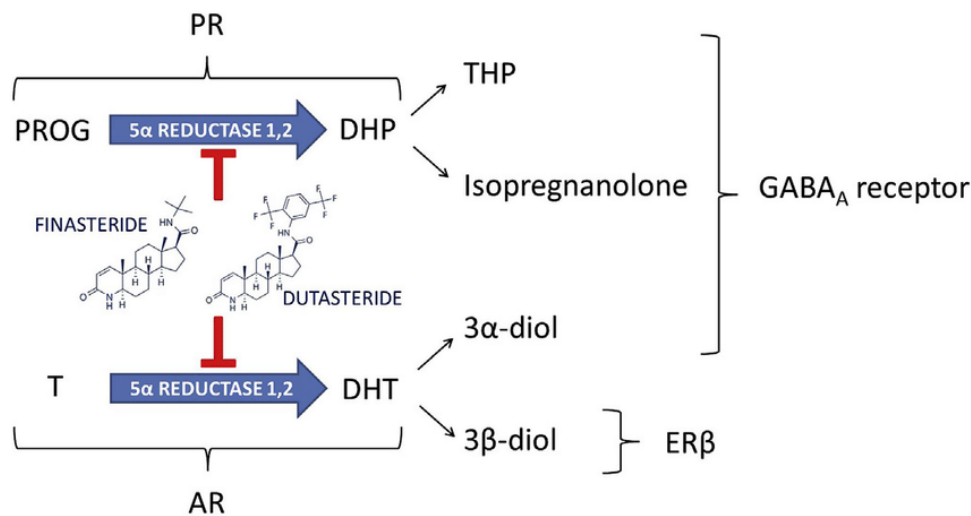
Le dutastéride est un inhibiteur de la 5-alpha-testostérone réductase, il permet donc de diminuer les taux circulants de DHT. Cependant, il augmente les concentrations sériques de testostérone. Cette molécule est utilisée dans le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Tout comme le flutamide, il n'est pas usité par manque d'efficacité sur la diminution de la testostéronémie.

e) Cas de la progestérone

La progestérone est une hormone stéroïde produite à partir de la prégnéolone tout comme les estrogènes. L'action de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase permet de passer directement de la prégnéolone à la progestérone. Cette conversion a lieu dans toutes les glandes stéroïdogènes (ovaires, testicules, corticosurrénales) mais aussi dans les tissus périphériques, notamment le foie.

Les traitements à base de progestérone dans le cadre d'une transition de genre sont très controversés. Cette controverse est liée à un manque de preuves des potentiels effets bénéfiques associé à un risque d'augmentation des effets indésirables. Des études passées comme récentes continuent de nourrir le débat, malgré un consensus de l'Endocrine Society (2) et d'une méta-analyse de 2022 (47) en défaveur de cette molécule.

La progestérone pourrait être envisagée dans le cadre d'un traitement hormonal chez une femme transgenre pour deux raisons. Tout d'abord pour son effet anti androgénique. En effet, la progestérone entre en compétition avec la testostérone vis-à-vis de la 5 α -réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone. Cette même enzyme permet la transformation de la progestérone en dihydroprogestérone, étape essentielle à la formation d'isopregnanolone et de tetrahydroprogestérone, des endostéroïdes agissant au niveau des récepteurs GABA_A.



Cependant, cet effet anti-androgénique n'a pas pu être prouvé dans les études de cohortes (48,49)

La deuxième raison pouvant mener à envisager la progestérone dans le cadre d'une hormonothérapie de transition concerne le développement mammaire. Après une stimulation estrogénique indispensable, la progestérone en synergie avec la prolactine permet de stimuler le développement lobulo-alvéolaire dans le cadre d'une femme cisgenre enceinte. Une étude de cohorte concluait que les femmes transgenres incluses dans l'étude étaient plus satisfaites de leur développement mammaire lorsque leur traitement contenait de la progestérone (48). Cependant, une méta-analyse faite sur ce même sujet concluait que les effets bénéfiques de la progestérone sur le développement mammaire chez les femmes transgenres n'ont pas pu être démontré (47). De plus, cette méta-analyse concluait que la prise de progestérone associée aux estrogènes augmentait le risque d'évènements thromboemboliques.

Les potentiels effets bénéfiques de la progestérone afin d'abaisser la testostéronémie ou de favoriser le développement mammaire n'ont pour l'instant pas pu être démontrés, contrairement aux risques thromboemboliques accrus par la prise de cette molécule. La progestérone n'est donc pas un traitement de choix lors d'une hormonothérapie de transition de genre.

f) Anti-androgène et orchidectomie

Certaines personnes transgenres peuvent désirer entamer un parcours chirurgical de transition. Ce parcours peut inclure une orchidectomie, ou l'ablation des testicules. Les gonades étant retirées, notre axe hypothalamo-hypophysaire et organes reproducteurs ne peuvent plus fonctionner. La sécrétion de testostérone est alors considérablement diminuée.

Après une orchidectomie, les anti-androgènes peuvent en général être arrêtés. Les estrogènes sont poursuivis à des doses réduites, suffisantes pour préserver le capital osseux et maintenir la féminisation (1)

3) Surveillance

Avant toute mise en place de traitement hormonal, le médecin devra réaliser une analyse biologique afin de détecter des pathologies préexistantes et d'avoir des valeurs biologiques de référence, notamment concernant les hormones stéroïdiennes.

Les personnes sous traitement hormonal devront, ensuite, avoir un suivi médical rapproché, notamment lors de la première année de traitement. L'Endocrine Society recommande de suivre les constantes biologiques tous les trois mois la première année, puis une à deux fois par an (2). Les constantes qui vont être surveillées sont la concentration d'estradiol et de testostérone dans le sérum, la prolactinémie, le bilan lipidique, le bilan hépatique ainsi que les électrolytes sanguins.

Comme nous l'avons vu au tout début de ce chapitre, le schéma de base du traitement hormonal pour les femmes transgenres sans contre-indication est la prise d'estrogène couplé avec un anti-androgène, principalement l'acétate de cyprotérone. Les concentrations en estrogènes seront donc à surveiller étroitement, car une dose supra-physiologique d'estrogène augmentera les risques d'effet indésirable dont le risque thromboembolique. L'estradiol sérique ne doit pas excéder 100 à 200pg/ml. Des doses plus élevées d'estradiol sérique peuvent être atteintes par un dosage journalier trop élevé d'estrogène prescrit par le praticien ou pris intentionnellement par le patient. Lors de la première année notamment, le rendez-vous médical trimestriel avec le médecin doit être un moment d'échange avec la patiente. Il est important que les personnes transgenres puissent se sentir libre de s'exprimer sur les changements qu'ils vivent et se sentir suffisamment à l'aise avec le professionnel de santé pour énoncer clairement les traitements réels qu'ils prennent au quotidien. Les effets physiques du traitement peuvent mettre du temps à apparaître et les attentes par rapport à ces changements physiques sont souvent très hautes. Les patientes peuvent être tentées d'augmenter les doses d'estrogènes dans l'espoir de changements physiques plus prononcés ou plus rapides.

Le pharmacien qui voit les patientes mensuellement lors du renouvellement du traitement peut aussi être un intermédiaire privilégié pour recueillir ces informations. Prendre des doses supra-physiologiques d'estrogène ne permet pas d'atteindre ces changements physiques plus rapidement et est délétère pour la santé. Le pharmacien peut rappeler à la patiente que des alternatives non médicamenteuses existent afin de se sentir plus à l'aise dans son corps malgré la dysphorie (travail avec un orthophoniste pour moduler la voix, avec un esthéticien, un coiffeur, etc.)

Un autre facteur à surveiller est la testostéronémie. Afin que l'effet de féminisation des estrogènes puisse avoir lieu, la testostéronémie doit être maintenue en dessous de 50ng/dl (2). La surveillance de ce marqueur permet de juger de l'efficacité des anti-androgènes.

La prolactinémie est également à surveiller chez les femmes transgenres sous estrogènes, plusieurs études de cas ayant documenté l'apparition de prolactinomes après de hautes doses d'estrogène sur le long terme (50–52). Les traitements comprenant des estrogènes peuvent augmenter la croissance des cellules lactotropes de la glande pituitaire. Cet élargissement de la glande pituitaire peut augmenter les niveaux de prolactines sériques, ce qui est le cas chez 20% des personnes transgenres (53). Il est à noter que le risque est d'autant plus grand si les sujets sont sous acétate de cyprotérone et estrogènes, car les deux molécules, nous l'avons déjà souligné, sont connues pour être à l'origine de prolactinomes. Dans la plupart des cas, les taux de prolactinémie reviennent dans les normes après une diminution ou l'arrêt de l'un ou des deux traitements.

Il faut souligner toutefois que les hyperprolactinémies sont rares et à part dans les études de cas, les cas de prolactinomes ne sont pas retrouvés dans les études de cohortes. Par mesure de précaution, il est prudent de mesurer la prolactinémie avant le traitement, puis annuellement pendant les trois premières années, c'est-à-dire le temps de la transition. Par la suite, une mesure tous les deux ans semble suffisante (2). Une hyperprolactinémie nécessitera d'éliminer les causes classiques d'hyperprolactinémie (telle que la prise de neuroleptiques par exemple) et une fois celles-ci éliminées un examen d'IRM cérébrale avec injection sera indiqué.

Le bilan lipidique sera également à surveiller. Plusieurs études longitudinales de cohortes s'étant spécifiquement intéressées aux femmes transgenres sous traitement hormonal (54–56) ont retrouvé une augmentation des taux sanguins de triglycérides. Au vu des effets connus des estrogènes, cet effet pourrait être imputable à ce traitement en particulier, mais l'association des estrogènes à divers anti-androgènes chez les personnes incluses dans ces études ne permet pas d'affirmer que cette augmentation est liée uniquement à la prise d'estrogènes. Il est à noter que contrairement aux femmes cisgenres où il a été démontré que la prise d'estrogènes fait fluctuer les taux de LDL-cholestérol et cholestérol totaux (57), il n'a pas pu être retrouvé de fluctuation similaire de ces paramètres chez les femmes transgenres (58). Une hypertriglycéridémie étant un facteur de risque d'athérosclérose impliqué dans la survenue des maladies cardiovasculaires, la surveillance du bilan lipidique est de mise suivant les mêmes recommandations que pour les femmes cisgenres sous traitement oestroprogestatif, soit trois à six mois après la prescription initiale puis tous les cinq ans en cas de bilan initial normal et en l'absence d'éléments cliniques ou familiaux nouveaux. Chez les personnes avec des antécédents familiaux de dyslipidémies, un bilan hépatique devra être réalisé avant la prescription d'estrogènes puis tous les trois à six mois.

Un bilan hépatique pourra également être effectué en fonction de l'anti-androgène choisi, notamment pour l'acétate de cyprotérone dont la toxicité a été évoquée précédemment. Le RCP de l'Androcur® recommande de réaliser un bilan hépatique avant la mise en place du traitement et en cas de symptomatologie évocatrice d'une hépatotoxicité.

4) Examens complémentaires

Les estrogènes jouant un rôle important dans le maintien de la densité osseuse, on peut s'attendre à observer une augmentation de la densité osseuse chez les femmes transgenres sous estrogènes. Cependant, une prise discontinue d'estrogènes pourrait également impacter négativement cette densité osseuse et entraîner une ostéoporose parmi les personnes ayant des problèmes d'observance.

Deux méta-analyses se sont penchées sur la question de la densité osseuse chez les femmes transgenres au niveau du rachis lombaire et des hanches (notamment de la tête fémorale) après un an de traitement (59,60). Les résultats de ces méta-analyses montrent une augmentation de la densité osseuse à ces deux endroits, ce qui peut être imputé à la prise d'estrogènes.

De façon surprenante, les méta-analyses ont mis en évidence une densité osseuse inférieure aux normes attendues pour leur âge chez les femmes transgenres avant le début du traitement hormonal. Les raisons de cette plus faible densité osseuse ne sont pas claires, mais les auteurs proposent que ce résultat soit lié à une moindre activité physique en plein air car il est associé à de faibles taux sanguins de vitamine D.

Par mesure de précautions, l'Endocrine Society recommande donc de mesurer la densité osseuse avant de commencer un traitement hormonal, puis de rechercher des marqueurs d'ostéoporose à partir de soixante ans ou plus tôt chez les patientes ayant des problèmes d'observance avec la prise d'estrogènes.

Concernant la survenue de cancer hormono-dépendants, la prise des traitements hormonaux pourrait avoir une incidence sur l'apparition de ces cancers, notamment concernant les cancers du sein et de la prostate. Deux études se sont penchées sur la question de la prévalence du cancer du sein chez les femmes transgenres, une étude rétrospective incluant plus de 2000 femmes transgenres de 18 à 80 ans de 1975 à 2011 en Europe (61), et une deuxième étude rétrospective incluant plus de 5000 femmes transgenres de 1996 à 2013 inscrites dans les bases de données des vétérans de l'armée des États-Unis d'Amérique (62). Ces deux études ont noté une incidence des cancers du sein statistiquement inférieure à celle des femmes cisgenres et comparable au taux d'incidence chez les hommes cisgenres. La supplémentation en estrogènes ne semble donc pas augmenter le risque de cancer du sein.

Concernant le cancer de la prostate, une des plus larges études de cohortes disponible (63) montre une diminution de l'incidence de ce cancer chez les femmes transgenres comparée à l'incidence chez les hommes cisgenres. Cela pourrait s'expliquer par la prise d'anti-androgène, également indiqués dans le traitement des cancers de la prostate.

Au vu de ces données il n'y a pas d'argument dans la littérature pour penser que les traitements hormonaux augmenteraient le risque de cancer du sein ou de la prostate. Toutefois, les personnes transgenres, comme les autres, devront pouvoir bénéficier des dépistages habituels à partir de 50 ans pratiqués pour ces deux types de cancers.

5) Fertilité

Une fois le traitement hormonal mis en place, la production de spermatozoïdes va diminuer chez les femmes transgenres, impactant ainsi leur fertilité (64). C'est pourquoi la WPATH ainsi que l'Endocrine Society recommandent toutes deux que la question de la préservation de la fertilité soit discutée avec le patient avant toute mise en place d'un traitement hormonal. La consultation avec un professionnel de santé habilité dans la préservation de la fertilité doit avoir lieu le plus tôt possible afin de ne pas retarder la mise en place du traitement hormonal.

Pour les femmes transgenres, le recueil de spermatozoïdes peut se faire dans des centres de biologie et médecine de la reproduction. La technique la plus simple de recueil est la masturbation afin d'obtenir plusieurs échantillons de spermes qui seront congelés. Si cela n'est pas possible, un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes peut être proposé (65).

Le prélèvement des gamètes est couvert par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. En revanche, le coût de conservation des gamètes, 40,50 euros par an en 2023, est à la charge de la patiente. Chaque année, la personne devra s'en acquitter et indiquer si elle souhaite continuer de les conserver, les utiliser en vue d'une AMP, en faire don à des personnes en attente d'un don de gamètes, en faire don à la recherche scientifique ou mettre fin à la conservation. En l'absence de réponses aux relances durant dix années consécutives, les gamètes seront détruits. Si la personne décède, la conservation sera arrêtée sauf si elle a consenti de son vivant au don ou à la recherche.

Quelle que soit l'orientation sexuelle de la patiente transgenre, la préservation de la fertilité est un sujet à aborder avec elle. Même si elle n'a pas de désir de parentalité dans l'immédiat, la conservation de ses gamètes lui offre la possibilité d'y réfléchir, de prendre son temps, et si le désir de parentalité est présent un jour, de pouvoir les utiliser. Les lois peuvent être amenées à changer et des situations de parentalité impossibles aujourd'hui peuvent devenir réalisables demain.

6) Chronologie des effets de la transition

La plupart des effets du traitement hormonal vont apparaître dans les trois mois suivant l'initiation du traitement hormonal. Les premiers effets vont être une baisse de la libido et des érections spontanées (sans stimulus physique, psychique ou sensoriel). Pour autant, la production de spermatozoïdes fonctionnels peut continuer, ce qui peut inciter à la mise en place d'une contraception en cas de rapport potentiellement fécondant.

Par la suite, trois à six mois après le début du traitement, la masse graisseuse va commencer à être redistribuée selon un schéma gynoïde. La masse et la force musculaire vont commencer à baisser, la peau va s'affiner et devenir moins huileuse. Le tissu mammaire va commencer à se développer tandis que le volume testiculaire va diminuer. Sous l'effet de la diminution de la testostérone et de l'augmentation des concentrations en estradiol, la densité des cheveux va augmenter.

Ces effets vont atteindre leur maximum au bout de deux à trois ans de traitement. Le tissu mammaire aura alors terminé sa croissance, les testicules et la prostate se seront en parallèles atrophiés. Concernant la voix, les hormones féminisantes n'ont aucun effet sur sa tonalité. Une thérapie de féminisation de la voix par un orthophoniste pourra aider les femmes transgenres qui ont cette demande.

Il est à noter que cette chronologie d'effets varie fortement d'une personne à l'autre. La transition peut être comparée à une deuxième puberté et comme une puberté chez les femmes cisgenres, les effets et leur résultat final vont grandement varier entre les individus. Les plus grandes attentes concernent en général le développement mammaire. Ainsi, avant l'initiation du traitement hormonal, informer les personnes que des procédures chirurgicales peuvent venir compléter la transition hormonale, sera une étape importante et au besoin, une prise en charge psychologique pour accompagner cette transformation physique pourra être proposée.

4. Traitement hormonal des hommes transgenres

Le but du traitement chez les hommes transgenres va être de supprimer les caractères sexuels secondaires de type féminin, notamment par l'arrêt des menstruations et de permettre le développement de caractères secondaires masculins. Les principaux effets virilisants attendus par les hommes transgenres sont l'apparition d'une pilosité faciale, une augmentation de la masse musculaire, la mue de la voix et une redistribution de la masse graisseuse.

Tout comme pour les femmes transgenres, le traitement hormonal va devoir inverser la balance entre les androgènes et les estrogènes afin d'augmenter le taux d'androgènes, notamment la testostérone, et diminuer celui des estrogènes.

1) La testostérone

1) Biologie

La testostérone est l'androgène principal chez l'homme. Cette hormone est principalement synthétisée au niveau des gonades et de la corticosurrénale à partir du cholestérol qui est converti en prégnénolone par un cytochrome P450. La synthèse de la testostérone peut alors suivre deux voies. La première est la voie 4-ène qui change la prégnénolone en progestérone sous l'action d'une 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase. La progestérone est ensuite hydrolysée par une 17α -hydrolase afin de donner la 17α -hydroxyprogestérone. Une $17,20$ -lyase permet ensuite de transformer cette molécule en androstènedione. Sous l'action de réduction de la 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase l'androstènedione donne alors la testostérone.

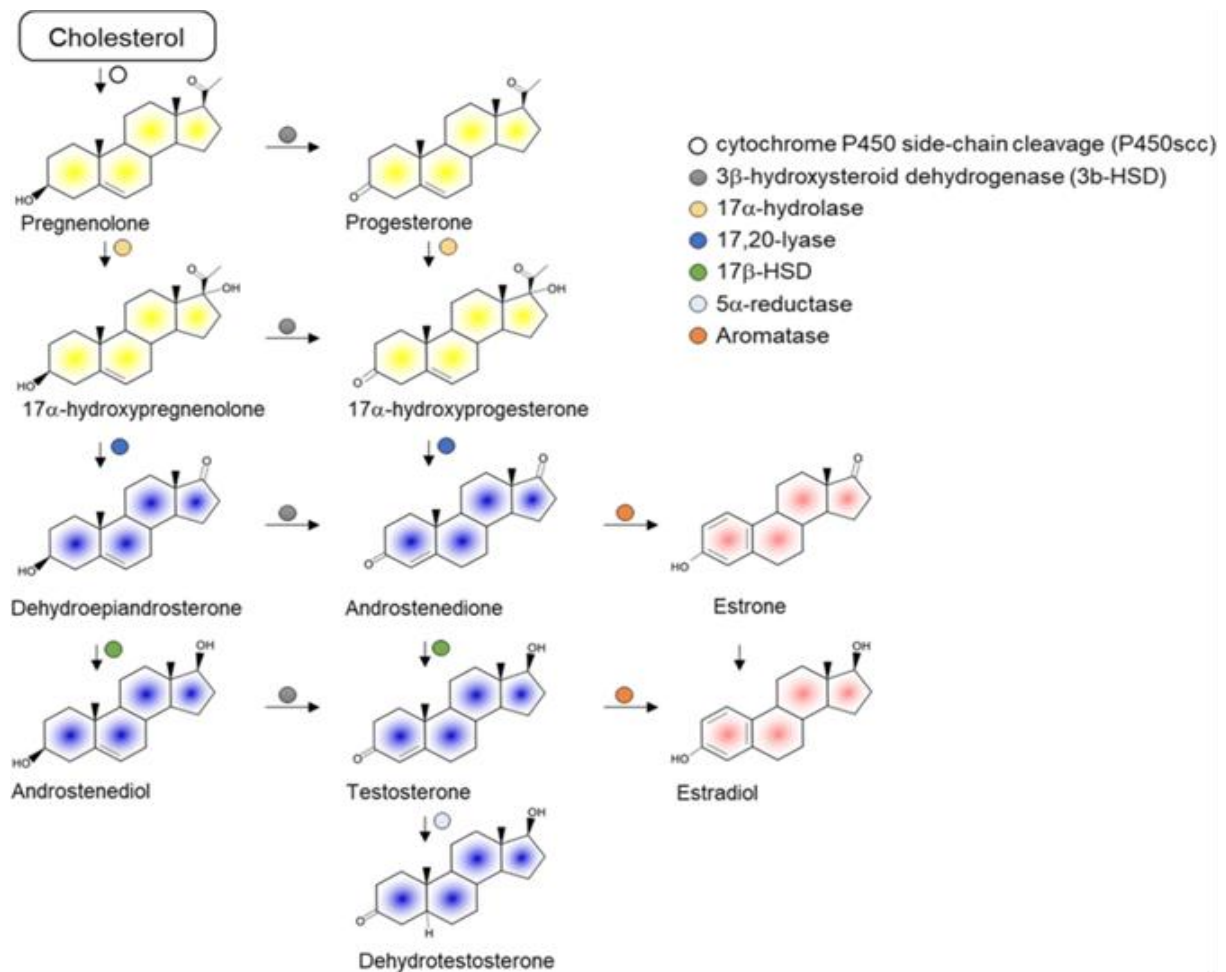
La deuxième voie de synthèse de la testostérone à partir de prégnénolone est la voie 5-ène. Les mêmes enzymes rentrent en jeu mais directement depuis la prégnénolone. Ainsi, la 17α -hydrolase permet d'obtenir la 17α -hydroxyprégnénolone qui sous l'action de la $17,20$ -lyase donne de la déhydroépiandrostérone. La 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase permet ensuite d'obtenir par réduction de l'androstenediol. Ce dernier se change en testostérone grâce à la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Il est à noter qu'à n'importe quelle étape de la voie 5-ène l'action de la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase permet d'obtenir l'étape équivalente à la voie 4ène, la seule différence entre ces deux voies étant la présence d'un alcool en C3 pour la voie 5-ène tandis que c'est une cétone que l'on retrouve au même endroit dans la voie 4-ène.

Il est à noter que la testostérone n'est pas l'androgène le plus puissant. Sous l'action de la 5α -réductase, la testostérone devient de la dihydrotestostérone dont l'affinité pour les récepteurs aux androgènes est environ trois fois plus forte que celle de la testostérone.

La sécrétion de testostérone est dépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus vient stimuler l'hypophyse qui sécrète l'hormone lutéinisante (LH) permettant d'augmenter la sécrétion de testostérone. Cette dernière exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et de LH permettant un équilibre hormonal.

La testostérone au niveau des testicules est principalement synthétisée dans les cellules de Leydig. Au niveau des ovaires, cette synthèse a lieu dans les trois compartiments : le stroma, le follicule et le corps jaune. Outre la production au niveau des gonades et des surrénales, la testostérone est également produite à partir de ses précurseurs androstènedione et

déhydroépiandrostérone au niveau du foie et des tissus périphériques, notamment les muscles et le tissu adipeux.



Une fois synthétisée, la testostérone peut connaître deux voies métaboliques. La première précédemment évoquée est une réduction en dihydrotestostérone. La deuxième voie au niveau des ostéoblastes, est la transformation en estradiol par l'aromatase ce qui favorise la synthèse osseuse.

La dégradation de la testostérone par le foie est très rapide, sa demi-vie plasmatique est d'environ quinze minutes. Elle est métabolisée en androstérone qui pourra être conjuguée dans les reins en 17-cétostéroïdes permettant son élimination. Cette dégradation rapide par effet de premier passage hépatique complique l'administration de cette molécule par voie orale. On la retrouve ainsi disponible principalement par voie parentérale.

Les fonctions de la testostérone dans l'organisme sont multiples. Elle permet notamment la régulation de la sécrétion de la LH, la formation du phénotype masculin lors de la différenciation sexuelle, la maturation sexuelle à la puberté et le maintien des caractères sexuels secondaires, notamment le développement de la pilosité, le maintien de la libido et la mue de la voix. Cette hormone a également un effet anabolisant protidique, permettant le développement de la musculature squelettique. Elle joue aussi sur la répartition de la graisse corporelle, et vient stimuler l'érythropoïèse par stimulation directe de la synthèse d'érythropoïétine par la dihydrotestostérone. La testostérone est également un facteur trophique de différentes populations neuronales dans le cerveau. Chez les hommes transgenres, la testostérone peut également arrêter les menstruations.

2) Spécialités disponibles en France

Plusieurs médicaments ayant comme principe actif la testostérone sont disponibles en France. Ils ont tous une AMM dans le traitement substitutifs des hypogonadismes masculins. Ils sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Tableau des différentes spécialités contenant exclusivement de la testostérone et disponibles en France

Nom de la spécialité	Forme galénique	Posologie	Remboursement
Testavan® 20mg/g	Gel transdermique	Une pression de 1,15g de gel (23mg de testostérone) une fois par jour.	Non remboursé Environ 75€ le flacon
Androgel® 16,2mg/g	Gel transdermique	Deux pressions (soit 40,5mg de testostérone) une fois par jour. Ne pas dépasser 4 pressions (81mg de testostérone) par jour	Non remboursé Environ 60€ le flacon
Fortigel® 2%	Gel transdermique	3g de gel (60mg de testostérone) une fois par jour. Ne pas dépasser 4g (80mg de testostérone) par jour.	Non remboursé Environ 75€
Androtardyl® 250mg/1mL	Solution injectable intramusculaire	250mg en intra musculaire toutes les 2 à 4 semaines.	Remboursable à 65%
Nebido® 1000mg/4mL	Solution injectable intramusculaire	1000mg toutes les 10 à 14 semaines.	Non remboursé Environ 135€

Le médicament le plus prescrit et ayant fait l'objet du plus grand nombre d'étude dans le cadre d'une transition de genre est l'Androtardyl®. En France, c'est le seul médicament remboursé de la liste ci-dessus. Dans d'autres pays, la testostérone peut également être commercialisée en solution à injecter en sous-cutanée. C'est notamment le cas en Angleterre, la posologie est alors de 75mg par semaine. Ce traitement est tout aussi efficace que les injections mensuelles ou bimensuelles en intramusculaire et est préféré par certains patients transgenres (66). D'autres formes d'administration existent dans le monde mais plus anecdotiques : solutions axillaires, patches, sprays nasaux, comprimés orodispersibles.

Aux États-Unis, l'utilisation du médicament Nebido® est limitée en raison du risque de micro-embolie pulmonaire due à la solution huileuse contenant le sel de testostérone, l'undécanoate de testostérone. Le risque existe également avec l'Androtardyl® mais avec une plus faible prévalence car le sel utilisé est différent, l'énanthate de testostérone. Le risque réside ici dans l'excipient de solubilisation utilisé qui est l'huile de ricin raffinée. Il est nécessaire de vérifier avant l'injection l'absence de reflux sanguin lorsque l'aiguille est plantée afin de vérifier qu'elle est bien positionnée dans le muscle et non dans un vaisseau sanguin.

Une spécialité à base de testostérone à prendre par voie orale était commercialisée en France jusqu'en 2021, le Pastestone® 40mg. Des équivalents utilisant la même voie d'administration existent dans le monde mais sont déconseillés par l'Endocrine Society à cause de leur risque élevé de toxicité hépatique (2). Les formes parentérales de la testostérone sont préférées car elles présentent moins d'effets indésirables au niveau hépatique (67).

L'injection de testostérone en intramusculaire peut être réalisée par un infirmier ou le patient lui-même après une formation. La testostérone se présentant comme une substance huileuse, le prélèvement de cette substance peut être difficile. Une possibilité d'administration est de réchauffer l'ampoule contenant le liquide quelques minutes entre ses mains, puis de prélever le liquide à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de 18G. L'aiguille est ensuite remplacée par une autre de plus petit diamètre afin de réaliser l'injection après une désinfection préalable de la zone. L'injection peut se faire au niveau des cuisses ou des muscles fessiers. Elle doit être réalisée très lentement. Avant d'injecter, il est important de vérifier l'absence de reflux sanguin.

Ainsi à l'officine lors de la délivrance de testostérone injectable, il est probable que le patient demande le matériel nécessaire à l'injection. Sans précision de sa part, le matériel le plus adapté à lui fournir semble donc être une seringue avec une aiguille de 18G et une seconde aiguille de diamètre inférieur à la première. La dispensation d'une boîte DASRI et une sensibilisation à l'élimination des déchets de soin accompagneront la dispensation.

3) Posologie

La posologie d'entretien pour l'ensemble de ces molécules sera la dose la plus faible permettant d'atteindre la testostéronémie totale moyenne des personnes de sexe biologique masculin, valeur qui diminue avec l'âge, et qui est de 8,7 à 37,7 nmol/L pour une personne entre 20 et 60 ans. Des doses supra-physiologiques de testostérone augmentent le risque d'effets indésirables.

4) Interactions médicamenteuses

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'effet des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine, Coumadine® et Sintrom®. Un contrôle attentif et régulier du taux de prothrombine et de l'INR sera donc nécessaire chez les personnes traitées.

Il faudra prêter attention aux co-prescriptions d'inducteurs enzymatiques qui, en augmentant la métabolisation hépatique de la testostérone en androstérone, vont diminuer ses concentrations plasmatiques, risquant d'en limiter l'effet. Les androgènes interagissent également avec les médicaments hypoglycémiant car ils peuvent renforcer les effets hypoglycémiant de l'insuline (68). La posologie de des traitements du diabète peut nécessiter d'être diminuée à la suite de la mise en place de la testostérone.

5) Contre-indications

Une contre-indication absolue à la prise de testostérone est la grossesse. La prise de testostérone lors d'une grossesse peut avoir des effets tératogènes sur le fœtus, notamment des anomalies du système uro-génital d'un fœtus féminin (69).

La prise de testostérone peut entraîner des troubles de la coagulation chez les sujets porteurs de thrombophilie ou présentant des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse. Le traitement par testostérone reste possible, mais il est utile d'informer les patients de ce risque et d'en indiquer les symptômes comme cela a été souligné pour les femmes transgenres. En cas d'un événement thromboembolique, la poursuite du traitement reste possible si le patient le souhaite, mais des mesures doivent être prises afin de réduire au maximum le risque de récurrence.

6) Effets indésirables

Concernant les effets indésirables les plus fréquents sous testostérone, le premier est le risque de polyglobulie, la testostérone stimulant l'érythropoïèse. Une trop grande quantité de globule rouge dans le sang est caractérisé par une augmentation de l'hématocrite. La polyglobulie entraîne une augmentation de la viscosité sanguine, majorant le risque de thrombose, et peut s'accompagner de symptômes tels que des maux de tête, des acouphènes et des vertiges. Le risque majeur est celui d'AVC ou d'infarctus du myocarde. L'hématocrite, le taux d'hémoglobine ainsi que la masse totale des globules rouges sont des données biologiques à surveiller régulièrement tout au long du traitement. A noter que la voie d'administration transdermique de la testostérone semble présenter moins de risque de polyglobulie (70).

D'autres effets indésirables, moins fréquents sont décrits. Les enzymes hépatiques peuvent être augmentés, parfois associées à un ictère. La prise de testostérone entraîne régulièrement l'apparition d'acné au début du traitement, qui atteint un pic lors du sixième mois et peut persister jusqu'à un an après la mise en place du traitement (71). La prise en charge de cet effet indésirable peut commencer en officine en conseillant au patient de se laver la peau matin et soir avec des produits de toilette doux au pH voisin de la peau. L'application le matin d'une crème hydratante anti-acnéique non comédogène et sans parfum pourra aider à diminuer l'acné. L'application d'une crème solaire sera nécessaire afin d'éviter l'aggravation de l'acné et la survenue de cicatrices pigmentées. En cas d'acné légère à modérée, l'utilisation d'une crème contenant du peroxyde de benzoyle peut être recommandée. En cas d'acné persistante ou sévère, un avis médical sera nécessaire.

Une alopécie androgénique peut également survenir lors d'un traitement par testostérone. Cette alopécie, si la personne souhaite la traiter, peut être réduite grâce à l'utilisation de Minoxidil. Cette molécule appliquée par voie topique stimule la croissance des kératinocytes ce qui augmente la pousse des cheveux chez certains sujets présentant une alopécie androgénique. Il n'y a pas d'effet rémanent, la repousse cesse à l'arrêt du traitement. L'utilisation du Minoxidil 5% est en général préférée au Minoxidil 2% dans le cadre d'une alopécie androgénique. Il est recommandé d'appliquer un millilitre de la solution sur le cuir chevelu en partant du centre de la zone à traiter vers l'extérieur, cela deux fois par jour. Ce principe actif n'est pas listé, il peut être conseillé au comptoir. Un autre traitement de l'alopécie androgénique est le finastéride. Bien que son efficacité ait été prouvée chez les hommes transgenres souffrant d'alopécie androgénique (45), donner des anti-androgènes à des sujets prenant des androgènes semble contradictoire dans cette situation.

La prise de testostérone peut stopper les menstruations au bout de quelques mois de traitement, cependant cet effet n'est pas systématique. En cas de persistance de saignements utérin, l'ajout de progestatifs pourra être proposé (2).

Bien que la testostérone diminue la fertilité des hommes transgenres ayant un utérus, cette hormone n'est pas un contraceptif. L'arrêt des menstruations dû à la testostérone ne signifie pas que l'ovulation est également arrêtée. Certains hommes transgenres ayant conservé leur utérus peuvent décider d'entamer une grossesse, ce qui est possible à l'arrêt de la testostérone (72). Une mauvaise observance au niveau de la prise de testostérone peut également entraîner une grossesse non désirée (69). Afin d'éviter une grossesse lors du traitement par testostérone, l'utilisation de contraceptif doit être proposée. La prise d'un contraceptif hormonal est compatible avec la mise en place d'un traitement masculinisant par testostérone. Il est cependant à noter que les études portant sur la contraception orale des hommes transgenres sont maigres et ne recommandent pas certaines molécules par rapport à d'autres. Il semble cependant préférable d'éviter les estrogènes qui sont des hormones féminisantes et de privilégier les progestatifs comme le désogestrel.

D'autres méthodes de contraception non hormonales peuvent être proposées aux hommes transgenres : l'utilisation de préservatif de type masculin et féminin, les dispositifs intra-utérins au cuivre, le diaphragme et la cape cervicale. Les autres moyens de contraception utilisant des hormones sont également possibles, mais peu d'études portent sur le sujet et des potentielles interactions avec la testostérone sont possibles.

Le traitement par testostérone est un traitement devant être poursuivi à vie chez la personne transgenre.

2) Surveillance biologique

Lors d'un traitement masculinisant, le patient doit être vu tous les trois mois lors de la première année de traitement afin de surveiller l'apparition des signes de virilisation et le développement de potentiels effets indésirables. Le premier marqueur biologique à suivre est la testostéronémie. Elle doit être mesurée tous les trois mois jusqu'à ce qu'elle atteigne les valeurs physiologiques retrouvées chez les personnes de sexe biologique masculin, soit 8,3 à 37,7nmol/l. Les modalités du dosage de la testostérone sérique vont dépendre du sel de testostérone utilisé et de sa voie d'administration (2) :

- Pour l'énanthate de testostérone (Androtardyl®) la testostéronémie devra être mesurée exactement entre deux injections. Si les injections ont lieu toutes les deux semaines, il faudra donc mesurer la testostéronémie une semaine après l'injection. La concentration cible de testostérone totale à atteindre est entre 400 et 700 ng/dl (13,87 et 24,27 nmol/l). Le pic de testostérone peut également être mesuré juste après l'injection afin de vérifier qu'il ne dépasse pas 37,7 nmol/l.
- Pour l'undécanoate de testostérone (Nebido®) la testostéronémie doit être mesurée juste avant l'injection à venir. Si la testostéronémie est inférieure à 400 ng/dl (13,87 nmol/l) l'écart entre deux doses devra être réduit.
- Pour la testostérone administrée en transdermique, la testostéronémie ne pourra être mesurée qu'une semaine après l'application quotidienne de testostérone. Le dosage devra avoir lieu au moins deux heures après l'application.

L'hématocrite devra être mesuré avant la mise en place du traitement puis tous les trois mois lors de la première année de traitement. L'hématocrite et la testostéronémie seront ensuite mesurés une à deux fois par an tout au long du traitement. Le bilan lipidique devra également être effectué régulièrement, au moins une fois par an car l'administration de testostérone peut conduire à un profil lipidique favorable au développement de plaques d'athérome notamment par la diminution du HDL-cholestérol et l'augmentation du LDL-cholestérol (73).

La glycémie est également un marqueur biologique à suivre afin de détecter une éventuelle insulino-résistance. Les études sur l'insulino-résistance chez les hommes transgenres donnent des résultats mitigés, certaines ne trouvant pas de modification de la glycémie à jeun après un an de traitement (55) tandis que d'autres décèlent une insulino-résistance suite à un an de traitement lors d'un test de charge orale en glucose semblable à celui utilisé pour détecter un diabète gestationnel (74). Au vu de ces données mitigées, le suivi de la glycémie à jeun et éventuellement de l'hémoglobine glyquée une fois par an pourra être envisagé par le prescripteur au cas par cas en fonction des antécédents et facteurs de risque du patient.

3) Examens complémentaires

La pression sanguine et le poids devront être mesurés régulièrement durant toute la durée du traitement. L'Endocrine Society recommande de les mesurer tous les trois mois lors de la première année de traitement, puis une à deux fois par an.

La densité osseuse chez les hommes transgenres est généralement dans les normes attendues pour les personnes de sexe biologique féminin (75). En effet, la testostérone maintient et favorise la densité osseuse en venant stimuler les ostéoblastes à la suite de l'aromatase de la testostérone en estradiol par l'aromatase. Le traitement hormonal par testostérone a donc un effet bénéfique sur la densité osseuse (76). Cet effet bénéfique ne pourra avoir lieu que si la dose de testostérone est suffisante pour atteindre les normes physiologiques retrouvées chez les personnes de sexe biologique masculin, et cette dose ne pourra être atteinte qu'en ayant une bonne observance du traitement. Le suivi de la densité osseuse des hommes transgenres ayant subi ou non une ovariectomie n'est pas recommandée s'ils sont observants vis-à-vis de leur traitement. Une ostéodensitométrie ne sera recommandée que chez les patients ayant stoppé le traitement par testostérone, n'étant pas observant ou ayant des risques individuels d'ostéoporose (2).

Concernant les données disponibles sur la prévalence des cancer du sein chez les hommes transgenres, les deux études citées précédemment chez les femmes transgenres s'étaient également intéressées aux hommes transgenres sous traitement hormonal (61,62). Les données recueillies montrent une diminution du taux d'incidence du cancer du sein chez les hommes transgenres comparé aux femmes cisgenres, et un taux d'incidence comparable aux hommes cisgenres.

Les cancers liés aux organes génitaux (vagin, utérus, ovaire etc.) féminins semblent également avoir une moindre prévalence chez les hommes transgenres ayant conservé leurs organes génitaux de naissance par rapport aux femmes cisgenres (77).

Concernant le dépistage de ces cancers, il semble préférable que les hommes transgenres soient inclus dans les protocoles de dépistage organisés du cancer du sein à partir de 50 ans (une mammographie tous les deux ans jusqu'à 74 ans) et du cancer du col de l'utérus (s'ils ont toujours leurs organes génitaux internes) à partir de 25 ans tout comme les femmes cisgenres (deux premiers frottis à un an d'intervalle, puis un frottis tous les trois ans si les deux

premiers étaient normaux, jusqu'à 65 ans). Il est à noter cependant qu'il n'existe pas de consensus sur la fréquence nécessaire de ces dépistages par rapport aux femmes cisgenres.

4) Fertilité

La conservation de la fertilité chez les hommes transgenres doit être proposée avant la mise en place d'un traitement hormonal. Il est cependant à noter que la plupart des études sont rassurantes concernant le maintien de la fonction ovarienne même lors d'un traitement hormonal par testostérone (65). Le recueil d'ovocyte est également possible après un traitement hormonal par testostérone.

Le recueil d'ovocytes matures chez l'homme transgenre peut se faire suite à une stimulation ovarienne par ponction ovarienne trans-vaginale. Cette technique nécessite la prise d'hormone féminisante durant deux semaines, plusieurs échographies trans-vaginales et un geste également trans-vaginal ce qui rend cette technique souvent peu acceptable pour les hommes transgenres. Quelques centres de médecine et biologie de la reproduction en France proposent des techniques expérimentales de recueil d'ovocytes immatures contenus dans les follicules antraux par ponction trans-vaginale (78). Les ovocytes collectés sont ensuite maturés *in vitro* par un traitement associant FSH et LH durant 24 à 48 heures. La maturation finale des ovocytes est comprise entre 34% et 38%, avec un fuseau de structure normale dans 87% des cas (79).

Quelle que soit la technique ayant permis de les obtenir, les ovocytes matures peuvent être congelés tels quels. Il est également possible de réaliser une fécondation *in vitro* à l'aide du sperme d'un donneur ou du sperme intraconjugal dans le cadre d'un couple avec un homme cisgenre, puis de congeler les embryons obtenus pour une utilisation ultérieure.

Le prélèvement des gamètes est pris en charge par l'Assurance Maladie, mais le coût de conservation est à la charge du patient. Il est de 40,50€ par an en 2023. Les modalités de conservation sont les mêmes que celles citées pour les femmes transgenres, le patient doit indiquer chaque année ce qu'il souhaite faire de ses gamètes. En l'absence de réponse durant dix années consécutives, les gamètes sont détruits.

La grossesse chez les hommes transgenres ayant conservé leur utérus est possible à condition de stopper le traitement par testostérone avant la conception et durant toute la grossesse. Chez les hommes transgenres ayant conservé leurs glandes mammaires et voulant allaiter, la prise de testostérone est contre-indiquée durant l'allaitement car cette molécule est retrouvée dans le lait. Les effets de ces faibles quantités de testostérone sur le nouveau-né sont inconnus. Peu de données existent sur les hommes transgenres ayant vécu une grossesse. La population d'hommes transgenres par rapport à la population générale est faible et la population d'hommes transgenres ayant vécu une grossesse l'est encore plus. Il ne semble pas exister pour l'instant de recommandations concernant le moment idéal pour reprendre le traitement par testostérone en post-partum.

Comme pour les femmes transgenres, et malgré les restrictions actuelles autour de l'utilisation des gamètes congelés pour les hommes transgenres, il semble important de discuter de ces différents aspects avec la personne avant même la mise en place du traitement. Les lois peuvent être amenées à évoluer, la conservation de gamètes fonctionnels chez un sujet jeune pourra permettre une éventuelle utilisation ultérieure au besoin.

5) Chronologie des effets de la transition

Les modifications physiques liées au traitement hormonal commencent à apparaître dès les six premiers mois de traitement. Les sujets peuvent alors constater un arrêt des menstruations, une augmentation du désir sexuel, une augmentation de la pilosité faciale et corporelle, une peau plus huileuse, une augmentation de la masse musculaire entraînant une augmentation de la force et une redistribution des graisses. Durant la première année de traitement, la voix mue et devient plus grave, une augmentation de la taille du clitoris peut avoir lieu ainsi qu'une perte de cheveux liée à la prise d'androgène. Le traitement atteint son effet maximum au bout de deux ans, mais peut aller jusqu'à cinq ans en ce qui concerne le développement de la masse musculaire, la force et la redistribution des graisses.

Il est important d'expliquer les limites du traitement. La testostérone ne va pas permettre par exemple d'augmenter la taille du sujet ni de changer fondamentalement sa structure osseuse (notamment concernant les hanches qui s'élargissent au moment de la puberté chez les personnes de sexe biologique féminin). De même, le tissu adipeux acquis au moment de la puberté notamment au niveau des seins ne sera pas redistribué. Des solutions non médicamenteuses existent afin de les aider à se sentir plus à l'aise dans leur corps. La mastectomie ou torsoplastie masculinisante est une chirurgie de réassignation sexuelle très courante chez les hommes transgenres. Durant cette opération la glande mammaire, la graisse ainsi que l'excès cutané sont retirés, l'aréole et le mamelon sont réduits puis repositionnés.

Afin d'augmenter la masse musculaire et d'obtenir un physique perçu comme plus masculin, la pratique d'une activité physique est également à conseiller. Il est important d'inciter le patient à muscler l'ensemble des muscles de son corps afin de ne pas créer de déséquilibre néfaste pour le système musculosquelettique.

Certains accessoires peuvent aussi améliorer la vie quotidienne des hommes transgenres afin qu'ils se sentent plus à l'aise dans leur corps. Avant une mastectomie, il est possible d'utiliser un binder afin d'aplatir la poitrine pour présenter un torse plat. Il en existe de toutes sortes : pour la pratique d'une activité physique, pour la natation, la vie de tous les jours etc. L'utilisation de « TransTape », une bande adhésive adaptée à la couleur de la peau afin d'aplatir les seins et de cacher les mamelons, est possible aussi. Elle a l'avantage d'être moins voyante et moins couvrante ce qui permet aux hommes transgenres de pouvoir être torse nu. L'utilisation de « packer » en mousse ou en silicone à insérer dans le slip peut aussi être une aide pour les hommes transgenres, aussi bien au quotidien que quand ils doivent se mettre en sous-vêtements ou en maillot de bain. Certains packers peuvent également permettre d'uriner debout et donc d'utiliser les urinoirs.

Concernant le changement de voix, des thérapies de la voix peuvent être proposées en cas de difficultés. Ces thérapies se font avec des orthophonistes qui peuvent aider les hommes transgenres à s'habituer au changement de tonalité de la voix. Cette thérapie peut être tout particulièrement proposée aux hommes transgenres utilisant leur voix comme outil de travail (acteur, journaliste, professeur etc.)

III. Traitement des mineurs

La prise en charge des mineurs en questionnement sur leur genre est complexe.

En effet, d'un côté des études ont montré qu'une large majorité (autour de 85%) des sujets prépubères ayant eu un diagnostic dans l'enfance de dysphorie de genre ne présentent plus une incongruence de genre à l'adolescence. Dans le même temps, il semblerait que la présence d'une incongruence de genre chez des enfants prépubères soit un facteur prédictif de dysphorie de genre à l'adolescence et à l'âge adulte (2).

Tout comme pour les adultes, la prise en charge des mineurs commence en général par une transition sociale vers le genre d'identification.

Il est à noter que si le traitement des adultes transgenres en France est complexe par manque de directives et de recommandations, celui des enfants l'est d'autant plus. La question du libre arbitre chez un individu en développement et l'âge de mise en place d'un traitement hormonal aux conséquences irréversibles sont deux questions particulièrement épineuses de cette thématique.

Tous les traitements administrés sont là aussi hors AMM.

1. Traitement bloqueur de la puberté

Selon les recommandations de la WPATH, la mise en place d'un traitement afin de supprimer la puberté devrait se faire dès le stade 2 de l'échelle de Tanner. Chez les garçons, cela correspond à l'augmentation du volume testiculaire et la modification de la peau du scrotum qui devient rouge et change de texture. Chez les filles, ce stade correspond à l'apparition du bourgeon mammaire, le mamelon augmente de diamètre, le sein et le mamelon se soulèvent légèrement.

Tableau des différents stades de l'échelle de Tanner chez les sujets de sexe féminin (80)

Stade de l'échelle de Tanner	Âge approximatif	Principales caractéristiques
Stade 1	Jusqu'à 11 ans	Absence de pilosité et de développement mammaire
Stade 2	11 ans	Quelques poils sur le pubis, petit bourgeon mammaire et élargissement aréole
Stade 3	12 ans	Poils pubiens au-dessus de la symphyse, glande mammaire dépasse surface aréole
Stade 4	13 ans	Pilosité pubienne fournie, projection en avant aréole et mamelon
Stade 5	15 ans	Aspect adulte, disparition saillie aréole

Tableau des différents stade de l'échelle de Tanner chez les sujets de sexe masculin (80)

Stade de l'échelle de Tanner	Âge approximatif	Principales caractéristiques
Stade 1	Jusqu'à 11 ans	Absence de pilosité, testicules et verge de taille infantile
Stade 2	Entre 11 et 13 ans	Quelques poils sur le pubis, augmentation volume testiculaire de 4 à 6ml
Stade 3	Entre 12 et 14 ans	Poils pubiens au-dessus de la symphyse, continuation accroissement testiculaire de 6 à 12ml, accroissement de la verge
Stade 4	Entre 13 et 14 ans	Pilosité pubienne fournie, accroissement testiculaire de 12 à 16ml et de la verge
Stade 5	15 ans	Pilosité s'étend de la racine des cuisses et s'allonge vers l'ombilic, morphologie adulte

La mise en place d'un traitement bloquant la puberté est possible tout au long de la puberté, et a pour but de prévenir l'apparition non désirée de caractères sexuels secondaires chez les enfants en questionnement sur leur genre. Cette suppression est totalement réversible. Elle offre du temps pour mieux explorer sa propre identité de genre en préservant a priori la santé mentale et la qualité de vie.

Ainsi, une étude prospective aux Pays Bas (81) s'est intéressée à la santé mentale de 55 adolescents et jeunes adultes présentant une incongruence de genre. Cette étude les a suivis à trois phases de leur vie : avant la mise en place d'un traitement par agoniste de la GnRH ; à l'initiation d'un traitement hormonal de transition vers le genre désiré ; puis un an après une chirurgie de ré-assignement de genre. L'étude a pu établir que la mise en place des analogues de la GnRH a permis une diminution du nombre de dépression et une amélioration globale de la santé mentale. Malgré cela, la dysphorie a persisté dans la population étudiée. À la suite de la mise en place d'un traitement hormonal et au recours à la chirurgie, la dysphorie de genre avait disparu et la santé mentale durablement améliorée. Le sentiment de bien-être des personnes interrogées était aussi bon voire meilleur que celui de la population générale du même âge.

La mise en place d'un traitement bloqueur de puberté chez un enfant ou un adolescent nécessite le consentement libre et éclairé de son tuteur ainsi que de l'individu lui-même.

1) Analogues de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont utilisés depuis 1981 pour traiter les cas de puberté précoce GnRH dépendante. Leurs effets ont été bien établis chez les enfants dans des cas de puberté précoce d'origine centrale. Dans cette indication, les analogues de la GnRH sont considérés comme un traitement efficace et sûr, sans effet indésirable sur le long terme.

Chez l'enfant, la leuproréline et la triptoréline sont utilisés. La posologie est la même que chez l'adulte, 11,25mg tous les trois mois par voie intramusculaire dans le muscle fessier.

Les effets indésirables sont les mêmes que chez l'adulte, mais certains effets indésirables attendus vont nécessiter plus de vigilances chez le sujet mineur.

Le premier est le risque de déminéralisation osseuse. Peu de données sont disponibles sur ce sujet dans le cadre des enfants transgenres. Le peu de données disponibles semblent indiquer qu'il n'y a pas de différence significative en se basant sur la mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie après deux ans de prise d'agoniste de la GnRH (82). En revanche, les données sont plus nombreuses concernant les enfants ayant pris les mêmes molécules aux mêmes doses dans le cadre d'une puberté précoce. Certaines études ont montré que les personnes de sexe masculin ayant pris des analogues de la GnRH durant leur enfance ont une densité osseuse inférieure à la moyenne du même âge une fois l'âge adulte atteint (83). D'autres études portant sur des groupes similaires, des hommes jeunes ayant pris des analogues de la GnRH pour bloquer leur puberté, ont trouvé qu'il n'y avait pas de différences au niveau de leur densité osseuse comparé à la population générale du même âge (84,85). Il n'y a donc pas de consensus sur l'effet des analogues de la GnRH sur la densité osseuse chez les enfants, que ce soit dans le cadre d'une transition de genre ou d'une puberté précoce.

Dans le cadre d'un traitement par analogue de la GnRH afin de stopper une puberté précoce, la supplémentation en calcium pourrait être bénéfique afin d'assurer le bon développement de la masse osseuse (86). Cette supplémentation pourrait également être proposée aux jeunes patients prenant des agonistes de la GnRH afin de stopper leur puberté dans le cadre d'une dysphorie de genre. Pour ce qui est de la vitamine D, il semblerait que les agonistes de la GnRH puissent diminuer les taux sériques de cette hormone permettant la bonne minéralisation osseuse (87). Un suivi biologique des taux de vitamine D sérique sera donc nécessaire.

Un autre effet indésirable potentiel des analogues de la GnRH concerne un changement au niveau de l'indice de masse corporelle ou bien de la répartition de la masse musculaire par rapport à la masse grasse. Il est important de surveiller le poids lors de l'enfance et de l'adolescence afin d'éviter des complications lors de l'âge adulte. En effet, la probabilité qu'un enfant obèse le reste à l'âge adulte est très élevée. L'obésité est un facteur de risque bien connu de développer sur le long terme des maladies cardiovasculaire, des anomalies du cholestérol et/ou triglycérides sériques ou un diabète. Sur du plus court terme, l'enfant en surpoids ou obèse présente plus fréquemment une élévation de la pression artérielle, un risque de stéatose hépatique, des atteintes articulaires notamment au niveau du genou, des talons et des hanches. Le surpoids et l'obésité peuvent également entraîner des répercussions psychologiques, il peut être l'objet de stigmatisation et de moqueries, pouvant augmenter le niveau d'anxiété de l'enfant et entraîner une diminution de l'estime de soi. Le suivi du poids est donc crucial chez l'enfant et l'adolescent en général, et d'autant plus chez les mineurs transgenres sous GnRH.

Deux études se sont penchées sur le suivi d'adolescents prenant des analogues de la GnRH dans le cadre d'une dysphorie de genre. Les résultats obtenus montrent que l'indice de masse corporelle n'est pas modifié par rapport à la population générale du même âge (88) mais que la masse grasse est augmentée et la masse musculaire diminuée (89). La pratique quotidienne d'une activité physique telle que recommandée et rappelée précédemment pourrait permettre de limiter cet effet indésirable et doit être encouragé en adaptant l'activité au goût du patient.

L'augmentation de la pression artérielle est un autre effet indésirable qui a été reporté dans le cadre de jeunes filles prenant des analogues de la GnRH pour stopper une puberté précoce (90,91). Bien que cet effet indésirable soit rare et ne soit pas encore décrit dans le cadre de jeunes garçons présentant une dysphorie de genre, le suivi de la tension artérielle semble plus prudent.

Le développement du cerveau des mineurs prenant des agonistes de la GnRH est également un aspect qui a été surveillé dans quelques études (92,93). En effet, l'adolescence est une période de développement du cerveau particulièrement importante chez l'être humain lors de laquelle le cortex préfrontal se développe particulièrement. Les fonctions exécutives dépendent principalement de cette zone du cerveau. Elles permettent notamment la planification, la flexibilité mentale, la concentration et les comportements sociaux. Ces aspects de la fonction frontale permettent la maîtrise des savoirs et les comportements complexes essentiels pour interagir de manière adéquate avec l'environnement social ainsi qu'au contrôle des émotions. Le développement de ces fonctions exécutives peut être mesuré par des tests neuropsychologiques.

Comme la puberté marque une étape importante dans le développement de cette partie du cerveau, la question est de savoir si retarder la puberté par l'utilisation d'agoniste de la GnRH n'entraîne pas un retard voire un défaut dans son développement. Pour cela, une étude a fait passer le test de la Tour de Londres à des adolescents ayant une dysphorie de genre sous agoniste de la GnRH et à des adolescents du même âge ayant une dysphorie de genre mais ne prenant pas de traitement (92). Les scores à ce test ont été les mêmes pour les adolescents sous traitement bloqueur de puberté que pour les adolescents sans traitement. Notons cependant que ce test n'évalue que certaines fonctions exécutives, il n'est absolument pas suffisant pour affirmer que le traitement n'entraîne aucune modifications concernant le développement cérébral des jeunes patients qui le prennent. Peu d'études sont disponibles sur ce sujet, les connaissances sont réduites.

2) Progestatif

Un autre traitement possible pour les jeunes patients transgenres afin de bloquer leur puberté est l'utilisation de progestatifs oraux. Ce traitement est notamment cité dans la 8^{ème} version du Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People de la WPATH lorsque les analogues de la GnRH ne sont pas disponibles ou financièrement non possibles. En France, grâce à notre système de santé, le coût des agonistes de la GnRH n'est pas un souci pour les patients. Seuls les agonistes de la GnRH peuvent être utilisés en France pour bloquer la puberté des jeunes patients atteints de dysphorie.

Le traitement par progestatif était utilisé dans les années 1960 à 1970 pour traiter les patients atteints de pubertés précoces avant que les analogues de la GnRH ne soient découverts.

Une des molécules utilisées dans le monde est le lynestrénol contenu dans le médicament Orgametril qui n'est plus commercialisé en France depuis 2008. Une étude de 2016 a vérifié son efficacité sur un groupe de jeunes hommes transgenres (94) et en a conclu que la molécule est sûre d'utilisation, intéressante car elle est peu coûteuse et permet de diminuer suffisamment les gonadotrophines pour stopper les menstruations sans permettre pour autant une suppression totale des gonadotrophines. Les effets indésirables observés étaient des métrorrhagies (principalement durant les six premiers mois de traitement), de l'acné, des maux de têtes, des bouffées de chaleur et de la fatigue.

Un autre progestatif utilisé aux États-Unis est la médroxyprogestérone, un progestatif retard dérivé de la 17-hydroxyprogestérone. Cette molécule, tout comme le lynestrénol, n'est pas aussi efficace que les analogues de la GnRH pour bloquer les gonadotrophines (95).

3) Les anti-androgènes

Une dernière possibilité pour les femmes transgenres mineures de bloquer leur puberté est l'administration d'un anti-androgène. L'Endocrine Society (2) précise que les anti-androgènes utilisés seront alors les mêmes que ceux donnés aux adultes, et recommande donc de se référer au traitement de ceux-ci, précédemment synthétisé dans ce travail.

Comme dit précédemment, en France les analogues de la GnRH sont les seuls bloqueurs de puberté utilisés dans le cadre d'une dysphorie de genre.

4) Suivi lors d'un traitement bloquant la puberté

Les recommandations de l'Endocrine Society (2) concernant le suivi des enfants sous traitement bloqueur de puberté sont les suivantes :

- Tous les trois à six mois, suivi des données anthropométriques, c'est-à-dire : poids, taille (debout et assise), pression artérielle et stade de puberté sur l'échelle de Tanner.

Sous analogue de la GnRH, le clinicien s'attend à ce que la puberté soit bloquée et n'évolue plus. Si, toutefois, ce n'était pas le cas, les recommandations sont d'augmenter les doses d'agoniste de la GnRH ou de réduire les intervalles entre deux doses.

- Tous les six à douze mois, dosage en laboratoire de LH, FSH, estradiol ou testostérone en fonction du sexe biologique et de la 25-hydroxy vitamine D.

Le dosage des gonadotrophines est un bon reflet de la suppression de l'axe gonadique. Il est attendu que la LH, la FSH ainsi que l'estradiol ou la testostérone soient effondrés. Le dosage de la vitamine D permet de détecter d'éventuelles carences.

- Tous les ans ou tous les deux ans, ostéodensitométrie.

5) Supplémentation

Comme nous l'avons vu dans la sous partie sur les analogues de la GnRH, une supplémentation en calcium et vitamine D peut être nécessaire chez certains sujets mineurs.

Les dernières recommandations françaises en pédiatrie pour la population générale sont de prescrire 500 à 1000 mg de calcium par jour chez les enfants et les adolescents (96). Ces recommandations précisent aussi qu'une prescription de calcium doit être associée à une prescription de vitamine D et vice versa.

Pour la supplémentation en vitamine D, une étude récente faite chez les enfants prenant des agonistes de la GnRH dans le cadre d'une puberté précoce a montré qu'une administration mensuelle de 25 000 UI en vitamine D est une meilleure alternative qu'une administration quotidienne de 1 000 UI, peut-être en lien avec une meilleure observance des patients (97). Les recommandations de la société française de pédiatrie datant de 2022 (98) sont de

supplémenter les patients de deux à dix-huit ans sans facteurs de risque avec 400 à 800 UI par jour de vitamine D2 ou D3. En cas de mauvaise observance de la prise quotidienne, la posologie sera de 50 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois ou 80 à 100 000 UI de vitamine D3 en automne et en hiver. Pour la même population mais présentant des facteurs de risque additionnel de carence en vitamine D (peau noire, obésité, régime végétarien, absence d'exposition solaire), les recommandations sont de 800 à 1600 UI par jour. En cas de mauvaise observance de la prise quotidienne, l'administration pourra être de 50 000 UI en vitamine D3 toutes les six semaines ou de 80 à 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois. Au vu de l'étude précédemment citée, la prise trimestrielle ou toutes les six semaines seront à privilégier. Il est à noter que les dernières recommandations en pédiatrie insistent sur la nécessité de prescrire des médicaments et non des compléments alimentaires à cause du risque de surdosage avec certains compléments alimentaires (98). Au comptoir de la pharmacie, le fait de préciser au patient de prendre la vitamine D au milieu d'un repas contenant des matières grasses (huile, beurre etc.) permettra une meilleure absorption de la vitamine D.

Il est important de rappeler aux jeunes mineurs prenant des analogues de la GnRH ainsi qu'à leurs parents les conseils hygiéno-diététiques à appliquer afin d'assurer un bon développement osseux. Comme tous les enfants jusqu'à dix ans, les besoins journaliers en calcium sont de 400 à 800mg par jour qui doivent provenir de l'alimentation. Cet apport peut être atteint en consommant au moins trois produits laitiers par jour, certains légumes (épinards, choux etc.), des légumineuses (pois, lentilles, haricots secs...) et des eaux riches en calcium. A partir de onze ans, les besoins en calcium augmentent pour devenir similaires à ceux des adultes, soit 1200 mg par jour. Il est alors nécessaire de consommer au moins quatre produits laitiers par jour et d'avoir un apport varié et diversifié vis-à-vis des autres sources de calcium citées précédemment.

Les besoins en vitamine D quant à eux sont assurés par une exposition au soleil quotidienne d'au moins vingt minutes afin d'assurer une production endogène en vitamine D suffisante. La vitamine D peut également être apportée au corps de manière exogène en consommant des poissons gras, de l'huile de foie de morue ou encore des jaunes d'œufs.

L'activité physique régulière est également indispensable pour le bon développement osseux. Les recommandations disponibles sur le site de l'assurance maladie sont les suivantes :

- Pour les enfants de cinq à onze ans de soixante minutes par jour d'intensité modérée à soutenue et ce, tout au long de la semaine. Les activités d'endurance soutenue sont conseillées au moins trois fois par semaine. Il est également important de limiter le temps de sédentarité.
- Pour les adolescents de douze à dix-sept ans, le temps consacré à une activité physique d'intensité modérée à soutenue doit également être de soixante minutes par jour tout au long de la semaine. Des activités d'endurance d'intensité soutenue sont conseillées au moins trois fois par semaine. Le temps de sédentarité doit être limité : ne pas rester assis plus de deux heures consécutives.

6) Préservation de la fertilité

La discussion avec le patient et sa famille de l'impact que le traitement pourra avoir sur sa future fertilité est un sujet important. En bloquant la puberté à un stade précoce, le prélèvement et la conservation des gamètes en vue d'une utilisation ultérieure peuvent être compromis à cause de l'immaturité de celles-ci. Une étude de 2022 a révélé que des biopsies testiculaires réalisées sur des jeunes femmes transgenres n'ayant pas atteint le stade 4 de

l'échelle de Tanner, soit entre treize et quatorze ans, ne contenaient que des cellules immatures et aucun spermatozoïdes (99). La congélation des tissus testiculaires est tout de même possible et recommandée car des techniques de maturation ultérieure du tissu testiculaire sont en cours de développement. Actuellement, deux méthodes expérimentales peuvent être proposées : la greffe de tissu testiculaire afin de le faire murer puis d'en extraire les spermatozoïdes, ou bien la spermatogenèse *in vitro* (65).

Pour les hommes transgenres, le constat est le même, il n'y a pas d'ovocytes matures présents dans le tissu ovarien. Les techniques de conservation des gamètes pouvant être utilisées chez l'enfant prépubère sont l'ovariectomie partielle (recueil du cortex de l'ovaire) ou totale avec congélation lente du tissu recueilli. Les techniques de maturation du tissu sont ensuite similaires à celles vues pour les femmes transgenres et sont, elles aussi, au stade expérimental : greffe du tissu ovarien ou folliculogenèse *in vitro*.

7) Bénéfice et risque des traitements bloqueurs de puberté

Bloquer la puberté permet aux mineurs transgenres d'avoir plus de temps pour explorer leur propre identité de genre. Cependant, ce temps supplémentaire crée un décalage entre leurs camarades du même âge qui vivent leur puberté et eux, qui restent au même stade de l'échelle de Tanner. Cela peut entraîner des répercussions sociales lourdes pour l'adolescent, tout comme pour les adolescents présentant un retard de puberté. Idéalement, le relai avec un traitement inducteur de puberté devrait être le plus court possible afin de limiter cet écart de développement.

2. Traitement inducteur de puberté

Au niveau international, un consensus médical existe sur le fait qu'un adolescent peut commencer un traitement inducteur de puberté vers le genre désiré à partir de l'âge de seize ans (2,100). Cela est cependant à mettre en parallèle au cas par cas avec les lois relatives à chaque pays.

En France, il est généralement accepté qu'à partir de seize ans, bien que l'adolescent soit encore mineur il a la capacité de comprendre les conséquences irréversibles d'un traitement inducteur de puberté. Avec le consentement de son responsable légal et le sien, un traitement inducteur de la puberté peut alors être mis en place. Cet âge de seize ans n'est pas une règle absolue. Au cas par cas, des personnes plus jeunes peuvent également recevoir un traitement inducteur de puberté si l'équipe médicale les juge capables de prendre cette décision.

La mise en place d'un traitement hormonal n'est pas possible systématiquement aussi tôt chez les enfants avec une dysphorie de genre car leurs capacités de réflexion ne sont pas toujours suffisamment élaborées pour comprendre les conséquences d'une telle décision. Cependant, au cas par cas, après éventuellement une évaluation psychologique et en fonction du professionnel de santé, il peut être envisageable de commencer le traitement hormonal avant l'âge de seize ans afin de diminuer le décalage entre l'adolescent présentant une dysphorie et les jeunes du même âge.

L'induction de la puberté chez des adolescents transgenres peut suivre des protocoles utilisés dans le cas d'hypogonadisme entraînant une puberté retardée.

1) Adolescente transgenre

Dans le cas des jeunes femmes transgenres, l'induction de la puberté va se faire avec de faibles doses d'estradiol. Les recommandations de l'Endocrine Society sont de commencer l'induction de la puberté avec des doses de 17β -estradiol de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, puis d'augmenter tous les six mois la dose administrée de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ jusqu'à atteindre la dose administrée aux adultes qui est comprise entre 2 et 6 mg par jour. Chez les adolescents ayant fini leur puberté, les doses peuvent être augmentées plus rapidement : le traitement commencera par 1 mg de 17β -estradiol par jour pendant six mois, puis pourra être augmenté à 2 mg par jour. La dose d'estrogène pour une personne donnée sera choisie afin d'atteindre la concentration sérique retrouvée chez les personnes de sexe biologique féminin soit 100 à 200 pg/ml.

La voie d'administration peut être la voie orale mais également la voie transdermique. La voie transdermique permet une meilleure observance, mais les dispositifs transdermiques n'existent pas à petites doses. Les dispositifs transdermiques Dermestril® et Thaïs® sont des patchs de type matriciel, ils peuvent donc être découpés. Pour garantir la dose la plus précise possible, il faut couper le patch en diagonale. La partie restante du patch ne doit pas être conservée car il y a un risque d'altération du principe actif dans le temps. Il est à noter que la partie restante contient des principes actifs et doit donc être rapportée à la pharmacie afin d'être éliminée via l'éco-organisme Cyclamed. Pour assurer une meilleure adhésion du dispositif découpé, il est préférable de le maintenir avec un sparadrap adhésif.

Par voie transdermique, la dose d'initiation de la puberté avec le 17β -estradiol sera de $12,5 \mu\text{g}/24\text{h}$ soit la moitié d'un patch à $25 \mu\text{g}/24\text{h}$. Le patch devra être renouvelé tous les 3,5 jours (trois ou quatre jours). Tous les six mois, la dose pourra être augmentée de $12,5 \text{mg}/\text{m}^2$ jusqu'à atteindre la dose des adultes qui est de 50 à $200 \mu\text{g}/24\text{h}$.

La poursuite des agonistes de la GnRH en parallèle des estrogènes sera nécessaire jusqu'à une éventuelle orchidectomie afin d'éviter la sécrétion de gonadotrophines endogènes et de testostérone qui pourraient interférer avec les estrogènes et les rendre moins efficaces. Si les agonistes de la GnRH doivent être arrêtés, ils devront être remplacés par un anti-androgène. Les mêmes molécules que celles utilisées chez les adultes pourront être utilisées chez les adolescentes.

2) Adolescent transgenre

Pour les jeunes hommes transgenres, l'induction de la puberté se fera par l'utilisation d'esters de testostérone. La voie d'administration pourra être en intramusculaire ou sous-cutanée. La dose initiale sera de $25\text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle, toutes les deux semaines et sera augmentée de $25\text{mg}/\text{m}^2$ tous les six mois jusqu'à atteindre la même dose que les adultes, soit entre 100 et 200 mg toutes les deux semaines. Chez ceux qui ont terminé leur puberté, la dose peut être augmentée plus rapidement : elle est de 75 mg toutes les deux semaines pendant six mois puis de 125 mg toutes les deux semaines. La dose de testostérone retenue pour un patient donné est la dose permettant d'obtenir une concentration de testostérone sérique similaire à une personne de sexe biologique masculin soit 400 ng/dl.

L'utilisation d'agonistes de la GnRH peut être arrêtée une fois la dose de testostérone pour les adultes atteinte et que la virilisation est terminée. Si des saignements utérins apparaissent à l'arrêt des analogues de la GnRH, un progestatif pourra être ajouté au traitement. Il est cependant à noter que la poursuite du traitement par analogue de la GnRH, afin de stopper la fonction ovarienne, associée à la prise de testostérone permet d'atteindre un phénotype masculin avec des doses plus faibles de testostérone qu'avec la testostérone seule.

3) Suivi des adolescents transgenres sous traitement inducteur de puberté

Les recommandations concernant le suivi des adolescents sous traitement inducteur de puberté de l'Endocrine Society (2) sont très similaires à ceux des enfants sous traitement bloqueur de puberté, en partie car les agonistes de la GnRH sont poursuivis durant une partie du traitement pour les deux genres :

- Tous les trois à six mois, des mesures anthropométriques, seront effectués : poids, taille (debout et assis), pression artérielle et stade sur l'échelle de Tanner. Ces données permettent de vérifier l'efficacité du traitement pour induire une puberté vers le genre désiré.
- Tous les six à douze mois :
 - o Chez la jeune femme transgenre, dosage de la prolactine, de l'estradiol et de la 25-hydroxy vitamine D
 - o Chez le jeune homme transgenre, dosage de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des lipides, de la testostérone et de la 25-hydroxy vitamine D.
- Tous les ans voire tous les deux, ans réaliser une ostéodensitométrie. La densité osseuse doit être surveillée jusqu'à l'âge de 25 à 30 ans, période où elle a atteint son maximum.

4) Préservation de la fertilité

Si l'adolescent transgenre commence un traitement inducteur de puberté sans avoir au préalable pris un traitement bloqueur de puberté et donc déjà discuté de la préservation de la fertilité, il sera important d'évoquer le sujet avec lui de la part de son médecin. Les possibilités de préservation de la fertilité chez les adolescents ayant terminé leur puberté ou ayant au moins atteint le stade 4 sont les mêmes que pour les adultes.

5) Chirurgie

Concernant les chirurgies de ré-assignement sexuel, au niveau international, il est admis qu'il est préférable d'attendre la majorité de l'adolescent avant de les entreprendre (2).

IV. Discussion

Comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises, il n'existe pas pour l'instant de recommandations de bonne pratique de la HAS concernant le traitement hormonal des personnes transgenres. Ces recommandations sont très attendues par la communauté des professionnels de santé amenée à travailler avec les personnes présentant une DG pour plusieurs raisons (1).

La première est de permettre un cadre de prescription sécurisé pour les patients et les prescripteurs. Il serait utile pour cela de dépasser l'absence actuelle d'AMM. Deux pistes sont envisagées :

- La première est l'extension d'AMM sur la base d'un « usage bien établi »
- La deuxième est la reconnaissance par l'ANSM d'un « cadre de prescription compassionnel » sur la base d'une balance bénéfice/risque favorable

Ces recommandations pourraient également permettre de faciliter le parcours de soins du patient en reconnaissant la diversité des parcours possibles. La reconnaissance de parcours en ville, de parcours hospitaliers, et de parcours mixtes entre ces deux milieux tels qu'ils existent déjà, pourraient être bénéfiques aux patients en proposant à chacun une offre de soin adapté à ses besoins. La mise en place d'un médecin « fil rouge » choisi par le patient, qui aurait une vision globale du parcours de celui-ci et ferait le lien avec les autres praticiens pourrait permettre de faciliter et fluidifier le parcours de soins. Les équipes hospitalières pluridisciplinaires, telles qu'elles existent actuellement resteraient les équipes ressources expertes, mais le renforcement de la médecine de premier recours semble nécessaire pour améliorer l'accès aux soins des personnes transgenres.

La deuxième raison a trait à l'importance de l'harmonisation des décisions de prise en charge des CPAM sur la base de directives communes sur le plan national.

Des consignes sur l'épineuse question de l'âge de mise en place d'un traitement initiateur de puberté chez les mineurs permettraient également une sécurisation des prescripteurs et des patients.

Enfin, une information des sujets sur les modalités de préservation de leur fertilité semble un moment particulièrement important. Leur place pourrait être mieux définie dans le parcours de transition des personnes, idéalement avant même la mise en place d'un traitement hormonal ou d'un bloqueur de puberté.

Parallèlement à ces recommandations, des évolutions dans le cadre de prises en charge et de l'offre de soins pourraient permettre une prise en charge plus efficace et sécurisée des patients. L'ouverture au médecin généraliste de la primo-prescription de testostérone notamment permettrait de faciliter l'accès aux soins et de réduire les risques liés à des pratiques d'automédication « hors cadre ».

Concernant la prise en charge par l'Assurance Maladie, l'accès à la mise en ALD sur la seule base du médecin traitant est une autre piste pour améliorer l'offre de soins et renforcer la médecine de premiers recours. La mise en place d'un « panier » de soins susceptibles de contribuer aux parcours de transition (1) remboursé par l'AM pourrait également aider le prescripteur dans l'orientation du patient tout au long de son parcours en fonction des problématiques rencontrées. Ce « panier » pourrait contenir outre l'hormonothérapie et les chirurgies de réassignation, des séances d'orthophonie, une épilation définitive, un accompagnement psychologique ou une conservation des gamètes.

Le développement de la formation initiale et continue des professionnels de santé est également une piste d'amélioration. Des diplômes universitaires existent pour les médecins en exercice, mais leur format en présentiel n'est pas toujours adapté à leurs contraintes professionnelles. La multiplication des supports de formation, notamment les webinaires, pourrait permettre de faciliter la formation des professionnels de santé déjà en exercice. Une sensibilisation des étudiants en santé aux problématiques rencontrés par les personnes transgenres (accueil adapté et contenu des traitements) permettrait également d'améliorer la prise en charge de ces personnes en transition de genre par les professionnels de santé de demain.

Pour ce qui est des pharmaciens d'officine, il n'existe à ce jour aucune formation diplômante, certifiante ou qualifiante concernant la prise en charge des personnes transgenres. Pourtant, le pharmacien est un professionnel de santé amené à côtoyer très régulièrement les personnes transgenres sous traitements hormonaux. A l'heure du développement des entretiens pharmaceutiques, l'ouverture ou la création de formations adaptées à ces professionnels de santé et concernant la prise en charge des personnes transgenres pourrait être une aide supplémentaire dans le parcours de soins de ceux-ci.

Conclusion

Les recommandations et études concernant l'hormonothérapie dans le cadre d'une transition de genre sont de plus en plus nombreuses, ce qui facilite et sécurise la prise en charge des patients. Néanmoins, des recherches sont encore nécessaires concernant de nombreux aspects, notamment dans les effets indésirables à long terme des thérapies, la grossesse chez les hommes transgenres ou la prise en charge des enfants présentant une dysphorie de genre. En particulier l'âge de mise en place d'une hormonothérapie et la question du consentement éclairé d'un mineur en plein développement intellectuel demeurent des questions importantes.

Le rôle du pharmacien d'officine auprès des sujets transgenres lors d'une hormonothérapie reste largement à développer. En tant que professionnel de santé de proximité, amené à les voir souvent plus régulièrement que le médecin généraliste, son expertise peut être précieuse afin d'informer au mieux la personne sur son traitement, de détecter l'apparition d'effets indésirables, de réorienter le patient vers son médecin traitant au besoin, de déceler un risque de mauvaise observance ou de surconsommation ou, encore, de prévenir sur les risques encourus etc. La mise en place d'entretiens pharmaceutiques au cours de la première année pourrait être une perspective intéressante afin d'améliorer le suivi global des personnes transgenres, en coordination avec le médecin traitant, visant notamment à permettre une remontée plus rapide des informations au généraliste.

Afin que le pharmacien d'officine puisse pleinement remplir ces différentes missions, le développement de formations continues spécialisées dans la prise en charge des personnes transgenres constituerait une aide précieuse. Bien qu'un diplôme universitaire sur la prise en charge de la transidentité soit proposé en France, cette formation n'est actuellement pas ouverte aux pharmaciens. Le nombre croissant de thèse d'exercice de pharmacie sur la prise en charge des personnes transgenre démontre pourtant l'intérêt des pharmaciens pour cette thématique. Les pharmaciens semblent prêts à s'impliquer dans la prise en charge des personnes transgenres et à participer au réseau de professionnels de santé souhaité par le rapport de 2022 relatif à la santé et aux parcours de soins des personnes trans afin d'améliorer leur prise en charge.

Bibliographie

1. Picard H, Jutant S. Rapport relatif à la santé et aux parcours de soins des personnes trans. 2022 janv p. 97.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2017;102(11):3869-903.
3. Schmitt P. Une histoire du genre est-elle possible ? : Éléments de conclusion. *Hypothèses.* 1 mars 2004;8(1):343-8.
4. Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: Conceptual issues and research evidence. *Psychol Bull.* sept 2003;129(5):674-97.
5. Heylens G, Elaut E, Kreukels BR, Paap MCS, Cerwenka S, Richter-Appelt H, et al. Psychiatric characteristics in transsexual individuals: multicentre study in four European countries. *Br J Psychiatry.* févr 2014;204(2):151-6.
6. Herbst JH, Jacobs ED, Finlayson TJ, McKleroy VS, Neumann MS, Crepaz N. Estimating HIV Prevalence and Risk Behaviors of Transgender Persons in the United States: A Systematic Review. *AIDS Behav.* janv 2008;12(1):1-17.
7. Panorama de la société 2019: les indicateurs sociaux de l'OCDE. Paris: Editions OCDE; 2019.
8. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of Transgender Depends on the “Case” Definition: A Systematic Review. *J Sex Med.* avr 2016;13(4):613-26.
9. Alessandrin A. Transidentités : histoire d'une catégorie. In: Encyclopédie d'histoire numérique de l'Europe [Internet]. 2020 [cité 29 mars 2023]. p. 3. Disponible sur: <https://ehne.fr/fr/node/12504>
10. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav.* nov 2006;50(4):589-601.
11. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender Dysphoria and Gender Change in Chromosomal Females with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* août 2005;34(4):389-97.
12. Meyer-Bahlburg HFD, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal Androgenization Affects Gender-Related Behavior But Not Gender Identity in 5–

- 12-year-Old Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* avr 2004;33(2):97-104.
13. Cohen-Kettenis PT. Gender Change in 46,XY Persons with 5 α -Reductase-2 Deficiency and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency. *Arch Sex Behav.* août 2005;34(4):399-410.
 14. Diamond M, Watson LA. Androgen insensitivity syndrome and Klinefelter's syndrome: sex and gender considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* juill 2004;13(3):623-40.
 15. Zhou J, Hofman M, Gooren LJG, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature.* nov 1995;378(6552):68-70.
 16. Kruijver FPM, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2000;85(5):2034-41.
 17. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Poll NVD, Koppe JG, Boer K. Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. *Arch Sex Behav.* 1999;28(1):31-44.
 18. Reichlin S, Mothson S. Carbamazepine and phenytoin inhibit somatostatin release from dispersed cerebral cells in culture. *Ann Neurol.* avr 1991;29(4):413-7.
 19. Ishikura N, Tsunashima K, Watanabe K ichiro, Nishimura T, Minabe Y, Kato N. Neuropeptide Y and somatostatin participate differently in the seizure-generating mechanisms following trimethyltin-induced hippocampal damage. *Neurosci Res.* nov 2002;44(3):237-48.
 20. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. A Five-Year Follow-Up Study of Swedish Adults with Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav.* déc 2010;39(6):1429-37.
 21. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: Results from a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2014;39:65-73.
 22. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of Different Steps in Gender Reassignment Therapy on Psychopathology: A Prospective Study of Persons with a Gender Identity Disorder. *J Sex Med.* 1 janv 2014;11(1):119-26.
 23. Ruppin U, Pfäfflin F. Long-Term Follow-Up of Adults with Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav.* juill 2015;44(5):1321-9.
 24. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* nov 2012;23(11):576-81.

25. Tangpricha V, Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2017;5(4):291-300.
26. Trémollières F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2012;40(2):109-15.
27. Feigelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis.* 1996;17(11):2279-84.
28. Centre Français des Porphyries de l'hôpital Louis-Mourier (AP-HP). porphyrie.net. [cité 14 juill 2023]. Centre de Référence Maladies Rares Porphyries - Centre Français des Porphyries - Liste Médicaments. Disponible sur: <https://www.porphyrie.net/medicaments/>
29. DARVOY E. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Haute Autorité de Santé; 2013 juill p. 8.
30. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2008;93(1):19-25.
31. Prior JC, Vigna YM, Watson D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav.* févr 1989;18(1):49-57.
32. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to iPSC-Cardiomyocytes. *Circulation.* 24 sept 2019;140(13):1070-80.
33. Alexandre C. Androgènes et métabolisme osseux. *Rev Rhum.* mai 2005;72(5):383-7.
34. Hung A, Huang T, Chang M, Kang T. Deficiency in Androgen Receptor Aggravates the Depressive-Like Behaviors in Chronic Mild Stress Model of Depression. *Cells.* 2 sept 2019;8(9):1021.
35. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, et al. High-Dimensional Mapping of the Hippocampus in Depression. *Am J Psychiatry.* janv 2003;160(1):83-9.
36. Muthu SJ, Seppan P. Apoptosis in hippocampal tissue induced by oxidative stress in testosterone deprived male rats. *Aging Male.* 4 déc 2020;23(5):1598-610.
37. Spitzer WO. Cyproterone Acetate with Ethinylestradiol as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: An Epidemiological Evaluation. *J Obstet Gynaecol Can.* déc 2003;25(12):1011-8.
38. Weill A, Cadier B, Nguyen P, Coste J. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome [Internet]. CNAM; 2019 juin [cité 23

nov 2023]. Disponible sur: file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/Weill-et-al.-2019-Exposition-prolo-nge%CC%81e-a%CC%80-de-fortes-doses-d%E2%80%99ace%CC%81tate-d.pdf

39. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 1 juill 2018;141(7):2047-54.
40. Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, Tuntiviriyapun P, Wainipitapong S. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med*. 1 juill 2021;18(7):1299-307.
41. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann M, Mueller A. Endocrine Treatment of Male-to-Female Transsexuals Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 30 nov 2005;113(10):586-92.
42. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *N Engl J Med*. 31 août 2000;343(9):604-10.
43. Liang JJ, Jolly D, Chan KJ, Safer JD. Testosterone Levels Achieved by Medically Treated Transgender Women in a United States Endocrinology Clinic Cohort. *Endocr Pract*. févr 2018;24(2):135-42.
44. Stevenson MO, Wixon A, Safer JD. Scalp Hair Regrowth in Hormone-Treated Transgender Woman. *Transgender Health*. janv 2016;1(1):202-4.
45. Moreno-Arrones OM, Becerra A, Vano-Galvan S. Therapeutic experience with oral finasteride for androgenetic alopecia in female-to-male transgender patients. *Clin Exp Dermatol*. oct 2017;42(7):743-8.
46. Meijer M, Thygesen LC, Green A, Emneus M, Brasso K, Iversen P, et al. Finasteride treatment and male breast cancer: a register-based cohort study in four Nordic countries. *Cancer Med*. janv 2018;7(1):254-60.
47. Patel KT, Adeel S, Rodrigues Miragaya J, Tangpricha V. Progestogen Use in Gender-Affirming Hormone Therapy: A Systematic Review. *Endocr Pract*. déc 2022;28(12):1244-52.
48. Bahr C, Ewald J, Dragovich R, Gothard MD. Effects of progesterone on gender affirmation outcomes as part of feminizing hormone therapy. *J Am Pharm Assoc*. janv 2024;64(1):268-72.
49. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev*. 1 févr 2019;40(1):97-117.
50. Gooren LJG, Assies J, Asscheman H, De Slegte R, Van Kessel H. Estrogen-Induced Prolactinoma in a Man. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 1988;66(2):444-6.

51. Kovacs K, Stefaneanu L, Ezzat S, Smyth HS. Prolactin-producing pituitary adenoma in a male-to-female transsexual patient with protracted estrogen administration. A morphologic study. *Arch Pathol Lab Med.* mai 1994;118(5):562-5.
52. Cunha FS, Domenice S, Câmara VL, Sircili MHP, Gooren LJJ, Mendonça BB, et al. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia.* août 2015;47(6):680-4.
53. Asscheman H, Gooren LJJ, Assies J, Smits JPH, De Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 1988;28(6):583-8.
54. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine Treatment of Transsexual People: A Review of Treatment Regimens, Outcomes, and Adverse Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2003;88(8):3467-73.
55. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2003;58(5):562-71.
56. Ott J, Aust S, Promberger R, Huber JC, Kaufmann U. Cross-Sex Hormone Therapy Alters the Serum Lipid Profile: A Retrospective Cohort Study in 169 Transsexuals. *J Sex Med.* 1 août 2011;8(8):2361-9.
57. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Bray P, Kooperberg C, et al. Inflammatory, Lipid, Thrombotic, and Genetic Markers of Coronary Heart Disease Risk in the Women's Health Initiative Trials of Hormone Therapy. *Arch Intern Med.* 10 nov 2008;168(20):2245.
58. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2017;102(11):3914-23.
59. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2017;102(11):3904-13.
60. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, Nota NM, De Blok CJ, De Jongh RT, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Bone Miner Res.* juin 2017;32(6):1252-60.
61. Gooren LJ, Van Trotsenburg M, Giltay EJ, Van Diest PJ. Breast Cancer Development in Transsexual Subjects Receiving Cross-Sex Hormone Treatment. *J Sex Med.* 1 déc 2013;10(12):3129-34.

62. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2015;149(1):191-8.
63. Silverberg MJ, Nash R, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Getahun D, Hunkeler E, et al. Cohort study of cancer risk among insured transgender people. *Ann Epidemiol.* août 2017;27(8):499-501.
64. Rodriguez-Wallberg K, Häljestig J, Arver S, Johansson ALV, Lundberg FE. Sperm quality in transgender women before or after gender affirming hormone therapy—A prospective cohort study. *Andrology.* nov 2021;9(6):1773-80.
65. Puy V, Magnan F, Lousqui J, Boumerdassi Y, Bennani Smires B, Mendes N, et al. Préservation de la fertilité chez les personnes transgenres. *médecine/sciences.* nov 2022;38(11):926-33.
66. Spratt DL, Stewart II, Savage C, Craig W, Spack NP, Chandler DW, et al. Subcutaneous Injection of Testosterone Is an Effective and Preferred Alternative to Intramuscular Injection: Demonstration in Female-to-Male Transgender Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2017;102(7):2349-55.
67. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol.* juin 2015;2(2):55-60.
68. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):899-906.
69. Krempasky C, Harris M, Abern L, Grimstad F. Contraception across the transmasculine spectrum. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2020;222(2):134-43.
70. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of Three Different Testosterone Formulations in Female-to-Male Transsexual Persons. *J Sex Med.* 1 déc 2014;11(12):3002-11.
71. Giltay EJ, Gooren LJG. Effects of Sex Steroid Deprivation/Administration on Hair Growth and Skin Sebum Production in Transsexual Males and Females. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2000;85(8):2913-21.
72. Hassan A, Perini J, Khan A, Iyer A. Pregnancy in a Transgender Male: A Case Report and Review of the Literature. *Simsek S, éditeur. Case Rep Endocrinol.* 29 juin 2022;2022:1-3.
73. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2010;72(1):1-10.

74. Polderman KH, Gooren LJ, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1994;79(1):265-71.
75. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, et al. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case–controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol.* févr 2015;172(2):163-71.
76. Van Caenegem E, T'Sjoen G. Bone in trans persons: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2015;22(6):459-66.
77. Asscheman H, Gooren LJG, Eklund PLE. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism.* sept 1989;38(9):869-73.
78. Grynberg M, Hesters L, Bénard J, Trèves R, Fanchin R, Frydman R, et al. Préservation de la fertilité féminine: place de la maturation ovocytaire in vitro. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2011;40(2):103-8.
79. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online.* juin 2017;34(6):557-66.
80. Vinel V. Controverses médicales autour de la puberté: précocité féminine et invisibilité masculine. *Rev Sci Soc.* 31 mai 2014;(51):64-73.
81. De Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young Adult Psychological Outcome After Puberty Suppression and Gender Reassignment. *Pediatrics.* 1 oct 2014;134(4):696-704.
82. Delemarre-van De Waal H, Cohen-Kettenis P. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol.* nov 2006;155(suppl_1):S131-7.
83. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1996;81(3):1152-5.
84. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal Volumetric Bone Mineral Density and Bone Turnover in Young Men with Histories of Constitutional Delay of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1998;83(12):4280-3.
85. Darelid A, Ohlsson C, Nilsson M, Kindblom JM, Mellström D, Lorentzon M. Catch up in bone acquisition in young adult men with late normal puberty. *J Bone Miner Res.* 1 oct 2012;27(10):2198-207.
86. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone Mass at Final Height in Precocious Puberty after Gonadotropin-Releasing Hormone

- Agonist with and without Calcium Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2003;88(3):1096-101.
87. Kaya A. An Examination of the Effects of Leuprolide Acetate Used in the Treatment of Central Precocious Puberty on Bone Mineral Density and 25-Hydroxy Vitamin D. *West Indian Med J [Internet].* 9 mars 2015 [cité 13 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.mona.uwi.edu/fms/wimj/article/2009>
88. Klink D, Caris M, Heijboer A, Van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone Mass in Young Adulthood Following Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment and Cross-Sex Hormone Treatment in Adolescents With Gender Dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):E270-5.
89. Schagen SEE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van De Waal H, Hannema SE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J Sex Med.* juill 2016;13(7):1125-32.
90. Calcaterra V, Mannarino S, Corana G, Codazzi AC, Mazzola A, Brambilla P, et al. Hypertension During Therapy with Triptorelin in a Girl with Precocious Puberty. *Indian J Pediatr.* oct 2013;80(10):884-5.
91. Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou ML, Siamopoulou A. Arterial hypertension during treatment with triptorelin in a child with Williams–Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* sept 2014;29(9):1633-6.
92. Staphorsius AS, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen SEE, et al. Puberty suppression and executive functioning: An fMRI-study in adolescents with gender dysphoria. *Psychoneuroendocrinology.* juin 2015;56:190-9.
93. Hough D, Bellingham M, Haraldsen IRH, McLaughlin M, Rennie M, Robinson JE, et al. Spatial memory is impaired by peripubertal GnRH agonist treatment and testosterone replacement in sheep. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2017;75:173-82.
94. Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ.* déc 2016;7(1):14.
95. Lynch MM, Khandheria MM, Meyer WJ. Retrospective Study of the Management of Childhood and Adolescent Gender Identity Disorder Using Medroxyprogesterone Acetate. *Int J Transgenderism.* 2 oct 2015;16(4):201-8.
96. Bacchetta J. Les apports en calcium en population pédiatrique générale : les recommandations françaises 2022. *J Pédiatrie Puériculture.* févr 2024;37(1):31-8.
97. Choi J, Choe Y, Yang S. Monthly versus daily administration of vitamin D3 in children: a retrospective propensity score-matched study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1265943.

98. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pédiatrie*. mai 2022;29(4):312-25.
99. De Nie I, Mulder CL, Meißner A, Schut Y, Holleman EM, Van Der Sluis WB, et al. Histological study on the influence of puberty suppression and hormonal treatment on developing germ cells in transgender women. *Hum Reprod*. 28 janv 2022;37(2):297-308.
100. WPATH, EPATH, USPATH, AsiaPATH, CPATH, AusPATH, et al. Statement Regarding Medical Affirming Treatment including Puberty Blockers for Transgender Adolescents [Internet]. 2020 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://cpath.ca/wp-content/uploads/2020/12/FINAL-Statement-Regarding-Informed-Consent-Court-Case-Dec-16-2020.docx.pdf>

HORMONOTHERAPY DURING A GENDER TRANSITION

ABSTRACT :

More and more subjects with gender dysphoria are willing to proceed to a gender transition. This can be facilitated by an hormonotherapy. To date, there is no national recommendation concerning hormonotherapy for gender transition in France. However, international recommendations and studies devoted to this topic are numerous.

The purpose of this thesis is to provide a reference document for pharmacists describing the main international recommendations and studies. They will find here the most usual drugs used for gender transition, their dosages, side effects, contraindications as well as some advices to give to support the individuals undertaking such as transition.

RÉSUMÉ en français

De plus en plus de personnes présentant une dysphorie de genre souhaitent entamer une transition de genre. Celle-ci peut s'accompagner d'une hormonothérapie. Il n'existe pas encore de recommandations françaises concernant l'hormonothérapie dans le cadre de la transition de genre. Des recommandations internationales ainsi que de nombreuses études sont cependant disponibles.

Le but de cette thèse est de fournir au pharmacien d'officine un document regroupant les principales recommandations et études internationales et nationales sur les molécules utilisées lors d'une transition de genre afin d'assurer au mieux la prise en charge des personnes concernées. On y trouvera posologies, effets indésirables, contre-indications et conseils associés.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Physiologie

MOTS-CLÉS :

- **Dysphorie de genre**
 - **Transidentité**
 - **Transgenre**
 - **Hormonothérapie**
 - **Pharmacie**
 - **Prise en charge thérapeutique**
-

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : UMR 1297 - I2MC - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

Directeur de thèse : Pr. CUSSAC Daniel