

► Aujourd'hui encore, la prise en charge médicale des personnes transgenres pâtit d'une insuffisance d'offre de soins et de formation des soignants. La mise en œuvre d'une hormonothérapie est souvent souhaitée par les personnes transgenres et il est nécessaire qu'un médecin sache l'instaurer et la suivre tout au long de la transition. Nous abordons dans cette revue le traitement hormonal féminisant (THF) chez les femmes transgenres adultes, et le traitement hormonal masculinisant (THM) chez les hommes transgenres adultes. ◀

L'accroissement actuel du nombre de demandes de prise en charge médicale chez les personnes transgenres nécessite que davantage de médecins s'informent et se forment sur une pratique qui ne présente pas de difficulté diagnostique ou thérapeutique particulière, si ce n'est son articulation avec des équipes chirurgicales et de soutien psycho-social. Le médecin prescripteur d'hormones apparaît ainsi comme un coordonnateur de soins d'une population vulnérable, pour laquelle un corpus de connaissances et de pratiques médicales voit aujourd'hui le jour.

Les recommandations issues de la WPATH (*world professional association for transgender health*) [1] et de l'*Endocrine Society* [2] ont défini les critères permettant d'accéder à un traitement hormonal (*Tableau I*). Les évolutions réglementaires récentes vont probablement modifier le cadre de la prescription des hormones, en plaçant le médecin généraliste comme coordonnateur des soins, et en lui permettant d'accéder à la primo-prescription. Il faut cependant espérer que l'indication de la prise en charge hormonale de la dysphorie de genre soit mentionnée dans une autorisation de mise sur le marché (AMM) élargie, ce qui n'est pas encore le cas aujourd'hui.

Le traitement hormonal (TH) est donc, pour l'heure, initié chez les personnes majeures, après une évaluation psycho-sociale, clinique et paraclinique personnalisée,

Vignette (© ParaDox).

Genre (6)

Série coordonnée par Paul Czernichow et Laetitia Martinerie

Hormonothérapies de transition chez les personnes transgenres

Nicolai Johnson, Nathalie Chabbert-Bufferet



Service de gynécologie obstétrique, médecine de la reproduction, hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne université, Paris, France.
nicolai.johnson@aphp.fr
nathalie.chabbert-buffet@aphp.fr

réalisée par un praticien formé à l'accompagnement de la transition hormonale, et après remise à la personne d'un formulaire de consentement éclairé [1]. Les éléments d'évaluation initiale et de suivi sont détaillés dans le *Tableau II*. La personne doit, en outre, être informée de la possibilité de conservation de gamètes avant l'instauration du traitement, qui reste également possible après son initiation, sous réserve d'une reprise de la fonction spermatogénétique ou de la folliculogénèse au prix d'une interruption du traitement d'au moins trois mois.

Le but du TH est le développement des caractères sexuels secondaires du genre souhaité et la réduction des caractères sexuels du sexe biologique (*Tableau II*). Il convient donc d'expliquer à la personne, dès le début de sa prise en charge, que la transformation corporelle qu'elle souhaite, obéit à une temporalité qui est celle d'une puberté, et que les effets évolueront au cours d'une période s'étalant de trois à cinq ans, voire plus.

Traitement hormonal féminisant

Modalités pharmacologiques

Œstrogénothérapie

La féminisation est obtenue par une œstrogénothérapie (OT) orale ou percutanée. L'utilisation d'œstrogènes à dose conventionnelle ne permet pas, seule, d'obtenir un freinage de la testostérone chez les hommes, ce qui implique d'y associer des traitements anti-androgéniques (TAN). Ces traitements sont encore actuellement prescrits hors



1. L'existence d'une dysphorie de genre/incongruence de genre persistante et bien documentée
2. La pleine capacité de formuler une décision et de donner un consentement éclairé au traitement
3. Que le patient ait atteint la majorité
4. Qu'une éventuelle psychopathologie soit raisonnablement bien contrôlée

Tableau I. Critères pour l'instauration d'un traitement hormonal d'affirmation de genre (d'après [1, 2]).

A. Effets attendus des hormones féminisantes et délais d'apparition.		
Effet	Début	Effet maximal
Changement de la répartition des graisses	3-6 mois	2- 5 ans
Réduction de la masse musculaire	3-6 mois	1-2 ans
Modification de la peau (douceur, réduction de la peau grasse)	3-6 mois	inconnu
Baisse de la libido	1-3 mois	3 - 6 mois
Réduction des érections spontanées	1-3 mois	3-6 mois
Croissance mammaire	3-6 mois	2-3 ans
Réduction du volume testiculaire	3-6 mois	2-3 ans
Réduction de la spermatogenèse	Non connu	>3 ans
Repousse capillaire	variable	
Réduction de la vitesse de croissance pileuse androgénodépendante	6-12 mois	
B. Effets attendus des hormones masculinisantes et délais d'apparition		
Mue de la voix	3-6 mois	1-2 ans
Développement du système pileux	3-6 mois	3-5 ans
Chute des cheveux	> 12 mois	Variable
Augmentation de la masse musculaire	6-12 mois	2-5 ans
Arrêt des règles	2-6 mois	
Atrophie vaginale, accroissement clitoridien	3-6 mois	1-2 ans

Tableau II. A. Effets attendus des hormones féminisantes et délais d'apparition. B. Effets attendus des hormones masculinisantes et délais d'apparition (d'après [1, 2]).

AMM. Les modalités de prescription et de surveillance sont résumées dans le *Tableau III*. À ce stade, nous manquons d'études prospectives, randomisées, qui permettraient de comparer entre elles les différentes modalités de traitement féminisant, tant sur leurs effets corporels et biologiques que sur les risques qui y sont associés [2]. Le degré de développement pubertaire et le terrain, à l'âge d'initiation du traitement, sont des paramètres importants dans le devenir de la transformation corporelle, certains éléments étant définitivement acquis après la fin de la puberté (taille, développement squelettique, mue de la voix) et nécessitant donc une intervention chirurgicale, orthophonique ou de médecine esthétique afin d'obtenir le résultat souhaité. Le choix du traitement sera réalisé avec la patiente, après analyse attentive de sa requête, évaluation de son terrain médical personnel et familial, de ses habitudes de vie, de son état thymique et libidinal, et de sa tolérance des molécules choisies. Les traitements seront adaptés au cours du temps, en fonction des résultats obtenus, de la tolérance et des dynamiques de la transition. L'OT est fondée sur la prescription de 17β-œstradiol (ou E2), disponible en France sous forme orale, transdermique ou percutanée, ces deux dernières ayant un meilleur profil de sécurité du fait de l'absence de premier passage hépatique [3-5]. Les modalités d'initiation du traitement dépendent du contexte (tabagisme) et des facteurs de risque personnels et familiaux, notamment thrombotiques, métaboliques et de cancer mammaire. L'objectif est d'obtenir une réponse clinique satisfaisante, ce qui se traduit, en premier lieu, par la stimulation de la glande mammaire. Il n'y a pas d'étude permettant d'établir la supériorité d'un schéma de traitement sur un autre [6, 7]. L'efficacité clinique dépend en grande partie du niveau de suppression de la testostéronémie, qui détermine le ralentissement de la pousse du poil et la possibilité d'une stimulation efficace de la glande mammaire. Chez l'adulte, les modalités d'introduction de l'OT n'ont pas été formalisées, mais dans la pratique courante, la cible est une œstrogénémie comprise entre 100 et 200 pg/mL [1, 2], qui peut être obtenue selon un schéma d'augmentation croissante ou non. La durée de l'OT dépend de l'âge lors de son initiation. Elle pose ainsi parfois des problèmes chez les femmes transgenres (FT) qui s'engagent dans une transition hormonale tardive, notamment autour de l'âge théorique de la ménopause. Ces situations particulières nécessitent une réflexion collégiale sur des risques non négligeables liés à l'OT, alors que le bénéfice clinique attendu en termes de transformation corporelle de ce traitement reste faible.

Œstrogènes : 17β-œstradiol	Posologie	
Oral :		
Provames®, Oromone®	2 à 6 mg/j	
Gels transdermiques :		
Œstrodose®, Estreva®	0,025 à 0,2 mg/j	
Patchs transdermiques :		
Vivelledot®, Dermestryl® (liste non exhaustive)	0,025 à 0,2 mg/j	
Anti-androgènes	Posologie	Surveillance
Acétate de cyprotérone	25-50 mg/j	IRM cérébrale et fonction hépatique
Spironolactone	100-300 mg/j	kaliémie, pression artérielle
Agonistes de la GnRH :		
Décapeptyl® 3 mg LP	Une injection/	Effet <i>flare up</i> à la 1 ^{re} injection
Décapeptyl® 11,5 mg LP (liste non exhaustive)	mois Une injection/3 mois	

Tableau III. Traitement féminisant chez les femmes transgenres (FT).

Traitements anti-androgéniques

La plupart des effets liés à la testostérone endogène (T) étant définitifs après la puberté, les traitements anti-androgéniques (TAN) n'aboutiront qu'à une atténuation, d'intensité variable, de caractères sexuels masculins acquis, qui dépend du degré de développement pubertaire en début de transition.

Les analogues agonistes de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone), ou α-GnRH, sont des traitements injectables (par voies intra-musculaire ou sous-cutanée) qui sont utiles chez les FT du fait de leur efficacité sur la suppression de la testostérone testiculaire, par blocage de la fonction gonadotrope. Ils représentent une option efficace pour les personnes qui souhaitent obtenir un état hormonal qui correspond à celui d'une femme cisgenre (c'est-à-dire non transgenre) adulte [8]. Le rapport œstradiol/testostérone (E/T) obtenu permet une pleine potentialisation de la stimulation de la glande mammaire, la redistribution des graisses et le ralentissement de la pousse des poils androgéno-dépendants. La tolérance des α-GnRH est satisfaisante dans ce contexte, du fait de la supplémentation œstrogénique associée. Il faut néanmoins informer les personnes sur l'effet « *flare-up* »¹ et surveiller leur état psychique qui peut pâtir du fait d'une baisse rapide de la testostéronémie endogène et de ses effets déprimeurs sur la thymie et la libido.

L'acétate de cyprotérone (ACP) est un progestatif anti-androgénique et anti-gonadotrope, avec un bon profil d'efficacité dépendant de la dose. Il permet d'obtenir aisément une testostéronémie effondrée,

avec les mêmes avantages sur le rapport E/T que les α-GnRH, mais avec un risque déprimeur thymique associé [8]. Sa prescription est assujettie à une procédure d'information du bénéficiaire et à la réalisation d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale initiale, et régulière durant le suivi, en raison du risque de méningiome associé au traitement [9]. Un suivi de la fonction hépatique est également nécessaire.

La spironolactone, diurétique épargneur du potassium, a une action anti-androgénique intéressante. Sa prescription nécessite un suivi de la kaliémie et de la pression artérielle. Son efficacité sur les taux circulants de testostérone est variable, avec certains profils qui semblent plus répondeurs que d'autres. La spironolactone entraîne habituellement un abaissement modéré de la testostéronémie [8, 10], ce qui permet à la patiente d'expérimenter l'effet du changement du rapport E/T et d'aller, si elle le souhaite, vers un blocage androgénique plus puissant, soit par l'acétate de cyprotérone ou par les α-GnRH.

La prescription de la bicalutamide n'est pas conseillée du fait de l'absence de données de sécurité dans le contexte de la FT. L'utilité de la finastéride (inhibiteur de la 5-α hydroxylase, et donc de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone) sur la prévention de l'alopecie androgéno-dépendante est débattue et probablement marginale [11]. Enfin, l'efficacité anti-androgénique de la progestérone est inconstante. Il est à noter que la place de la progestérone dans la transition féminine est débattue, et qu'aucune étude ne permet de montrer un effet favorable sur le développement mammaire, la thymie ou la libido. Par ailleurs, il n'y a pas de données permettant d'exclure un risque mammaire ou vasculaire associé à l'utilisation de la progestérone naturelle [12-14].

Suivi du traitement

Les TAN sont interrompus après l'orchidectomie, quand celle-ci est effectuée, avec une poursuite de l'œstrogénothérapie jusqu'à l'âge de la ménopause. Cet élément pose parfois problème chez les personnes engageant leur transition tardivement, alors que des facteurs - notamment ceux du vieillissement vasculaire et des risques artériel et veineux - limitent, voire contre-indiquent, l'usage des œstrogènes. Il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer le risque de l'œstrogénothérapie chez la FT à l'âge de la ménopause, et leur indication doit être discutée au cas par cas, éventuellement dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée. Les TAN, en revanche, peuvent plus aisément être introduits chez la FT à

¹ Explosion, flambée.

l'âge de la ménopause, et les options chirurgicales peuvent être proposées comme alternative pour la féminisation lorsque l'œstrogénothérapie comporte un risque jugé trop important pour le bénéfice clinique attendu.

Le suivi médical comporte un examen clinique, avec explorations complémentaires pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements tous les trois à quatre mois en début de traitement, puis de façon biannuelle ou annuelle par la suite [1] (Tableau II).

Bénéfices attendus du traitement hormonal féminisant

Les bénéfices attendus portent sur la qualité de vie globale que le traitement hormonal féminisant (THF) continue à améliorer au cours de la transition, tandis qu'elle se poursuit sur les plans personnel, familial, social, professionnel, et physique.

Le développement mammaire est maximal après deux à trois ans de traitement, avec une poussée prédominant pendant les six premiers mois du THF. Il n'y a pas d'étude prospective ou interventionnelle statuant sur les modalités de traitement (dosage, séquence, association d'OT *per os* ou percutanée et de TAN) permettant d'obtenir une croissance « optimale » [15].

La redistribution de graisses selon un schéma corporel gynoïde est souvent constatée et n'a pas fait l'objet d'études valables. Toutefois, la perte de masse maigre *via* l'inhibition de la testostérone est probablement impliquée dans l'obtention d'une morphologie gynoïde [16].

La diminution de la pilosité est un souhait fréquent dans la population des FT, obtenue par l'abaissement des taux circulants de testostérone et ainsi de la diminution de sa capacité de stimulation du follicule pileux et la sécrétion de sébum. Selon les phénotypes et l'avancement en âge, toutefois, il sera souvent nécessaire d'avoir recours à la médecine esthétique et aux techniques d'épilation pour parfaire l'aspect dermatologique « féminin » attendu. Il convient d'expliquer à la patiente qu'une observance aléatoire du TAN pourrait augmenter le risque de repousse du poil. La chevelure, en revanche, peut repousser, du fait de l'interruption d'un processus de calvitie androgénique en cours.

Certaines études font état d'une densité minérale osseuse (DMO) basse avant THF chez les FT, en rapport avec le mode de vie (activité physique réduite, carence en vitamine D, intoxication alcoolotabagique), justifiant parfois la recherche d'une diminution de la densité osseuse dans cette population [17]. Le THF, *via* l'augmentation des taux circulants d'E2, a un effet bénéfique sur la DMO des FT. Il est par ailleurs nécessaire d'assurer des apports adaptés en vitamine D et en calcium, et une activité physique régulière est recommandée [18].

Chez l'adulte, il n'y a pas d'effet des traitements hormonaux sur la voix, lorsque celle-ci a mué. Des traitements orthophoniques spécialisés permettent néanmoins de féminiser la voix, avec une prise en charge au titre de l'ALD (affection de longue durée). Le cadre squelettique et la stature adulte ne seront, de même, pas modifiés par le THF. Chez l'adolescente transgenre, il faut tenir compte d'un potentiel de croissance résiduelle dont l'œstrogénothérapie pourrait interrompre l'évolution.

Les risques liés au traitement

Certaines études de cohorte ont montré un risque cardiovasculaire (RCV) augmenté chez les FT par rapport à la population générale. Ce risque doit être l'objet de mesures préventives (arrêt du tabagisme, vigilance diététique, activité physique). Les données actuelles sont controversées, avec un effet protecteur du THF dans certaines études (profil lipidique, pression artérielle), alors que d'autres montrent une morbi-mortalité cardiovasculaire augmentée [18-20], pour laquelle le rôle seul du THF est difficilement évalué, parmi les nombreux facteurs de sur-risque confondants (tabagisme, infection par le VIH [virus de l'immunodéficience humaine], stress chronique), dans des populations très hétérogènes.

Les données disponibles montrent des modifications des facteurs de coagulation dans le sens pro-coagulant [3] et quelques études montrent l'augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les FT sous E2 [18, 19]. La voie transdermique semble toutefois présenter un risque thrombotique très faible. Des études récentes [21-23] évoquent un risque thrombotique supérieur à celui des populations cisgenre chez les FT, corrélé à la durée d'exposition et l'âge d'instauration de l'œstrogénothérapie. Chez les FT présentant un antécédent personnel ou familial de MTEV, et chez les FT autour de l'âge théorique de la ménopause présentant un sur-risque vasculaire, les décisions seront prises au cas par cas en concertation avec une équipe pluridisciplinaire. Le sur-risque de MTEV en rapport avec l'éthinyli estradiol est en revanche établi, il est donc contre-indiqué.

Le risque cardiovasculaire chez les FT est donc généralement légèrement supérieur à celui des populations cisgenres, sans qu'il soit possible d'établir une imputabilité directe du traitement hormonal, soulignant l'importance d'un contrôle attentif des facteurs de risque. Quelques études s'accordent sur une amélioration globale du profil lipidique, caractérisée par une baisse de la triglycéridémie, du LDL (*low density lipoprotein*)-cholestérol et du cholestérol total [20, 21, 24].

L'incidence du diabète de type 2 (DT2) avant ou pendant le THF ne semble pas significativement augmentée par rapport à la population non transgenre et ne serait pas liée au traitement [25, 26].

Les risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) seraient supérieurs à celui des populations cisgenres, et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez les FT serait supérieur à celui des femmes cisgenres [21, 22]. Les données issues d'études rétrospectives de cohorte mettent en évidence un risque cumulé de cancer mammaire faible chez les FT, même s'il est bien sûr supérieur

au risque des hommes cisgenres, ce qui justifie, chez les FT sans facteur de risque familial, un dépistage selon les mêmes modalités que chez les femmes cisgenres. Les modalités de suivi chez les FT avec risque familial devront être discutées en centre spécialisé [27].

Le risque de cancer prostatique est faible mais les FT à risque, même après la chirurgie de réassignation sexuelle (au cours de laquelle n'est pas effectuée une prostatectomie), devraient bénéficier d'un dépistage clinique et morphologique d'un nodule prostatique suspect [28]. Les effets des THF sur la libido sont complexes et ont fait l'objet d'études montrant une tendance à la baisse dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement, avec une amélioration par la suite, reflétant le temps de réadaptation nécessaire à l'investissement sexuel d'un corps en cours de modification, de la baisse de la testostéronémie initiale, et de l'apprentissage d'une nouvelle sexualité.

Il n'existe pas de consensus sur la limite d'âge d'institution du traitement hormonal chez une FT commençant sa transition tardivement. Les auteurs utilisent habituellement l'âge de la ménopause physiologique (environ 50 ans) comme délai au-delà duquel la poursuite d'une œstrogénothérapie présente un rapport bénéfice/risque potentiellement défavorable. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour mieux statuer sur la balance bénéfice/risque des patientes engageant leur transition de façon tardive, *a fortiori* si elles présentent des facteurs de risque cardiovasculaire [29, 49].

Traitement hormonal masculinisant

Modalités pharmacologiques

La masculinisation ou virilisation est obtenue par une androgénothérapie à base de testostérone, dont la prescription est hors AMM et n'est, pour l'heure, autorisée que par les seuls médecins spécialistes urologues, endocrinologues, médecins de reproduction, andrologues et gynécologues. Son administration se fait le plus souvent par voie intra-musculaire, parfois percutanée, rarement orale, cette dernière modalité n'aboutissant qu'à des testostéronémies peu efficaces. Parallèlement, un traitement peut être proposé, avec pour objectif l'obtention d'une aménorrhée, la survenue des règles étant souvent une forte source de dysphorie ; ces derniers traitements sont, chez un homme trans n'ayant pas encore changé d'état civil, prescrits dans le cadre de l'AMM.

Ici encore, le degré de développement pubertaire et le terrain à l'âge d'initiation du traitement sont déterminants dans l'évolution de la transformation corporelle, mais l'intensité de l'effet de la testostérone permet habituellement l'acquisition assez rapide des caractères sexuels secondaires masculins recherchés : la mue de la voix, la stimulation de la musculature et les pilosités corporelle et faciale. La testostérone ne permet pas une involution jugée suffisante de la poitrine chez les hommes trans, qui auront habituellement recours à une torsoplastie (mastectomie). Les modalités du traitement seront discutées avec le patient, après recueil attentif de sa demande, évaluation du terrain médical personnel et familial, de ses habitudes de vie, de son état thymique et libidinal, de ses pratiques sexuelles et de la tolérance des molécules choisies. Les traitements seront adaptés au

cours du temps, en fonction des résultats obtenus, de la tolérance et des dynamiques de la transition.

Traitement par la testostérone

La testostérone est administrée sous forme d'énanthane de testostérone (Androtardyl®) ou, parfois, sous forme d'undécanoate de testostérone (Nebido®), seules formes injectables disponibles en France en pharmacie. Les gels de testostérone sont également efficaces (Androgel®, Fortigel®). Seul l'Androtardyl est remboursé à 100 % par l'Assurance maladie dans le cadre de l'ALD, toutes les autres formes n'étant pas prises en charge. La testostéronémie recherchée correspond aux normes trouvées chez les hommes cisgenre de la même catégorie d'âge (20 à 30 nmol/L). Les modalités de traitement sont parfois contraignantes, sollicitant souvent le concours d'une infirmière ; il semble ainsi licite qu'à l'avenir, les gels de testostérone, qui sont des solutions pratiques et efficaces pour certains patients, soient remboursés par l'Assurance maladie.

Traitements anti-métrorragiques et/ou contraceptifs

Les traitements progestatifs permettent d'interrompre les saignements menstruels et, éventuellement, d'assurer une contraception si nécessaire. Ils sont proposés en tenant compte du souhait du patient, de sa tolérance d'éventuelles pertes menstruelles, qui peuvent survenir en début de traitement par la testostérone, et du risque de grossesse. La testostérone seule, malgré son effet clinique, n'induit qu'un freinage imparfait des gonadotrophines, des taux non effondrés d'E2, provenant de l'activité ovarienne résiduelle et de l'aromatation de la testostérone ; ces facteurs expliquent sans doute le maintien d'une folliculogénèse ovarienne, la persistance d'ovulations, et les aspects non atrophiques de l'endomètre [30]. L'ensemble de ces éléments expliquent qu'il ne soit pas possible de considérer la testostérone comme un traitement contraceptif efficace. Le *Tableau IV* présente des options existantes [31].

Suivi du traitement

Le suivi médical comporte un interrogatoire et un examen clinique, avec explorations complémentaires biologiques et morphologiques pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements, tous les trois à quatre mois en début de traitement, puis de façon biannuelle ou annuelle par la suite (*Tableau II*).

Bénéfices attendus du traitement hormonal masculinisant

Les bénéfices attendus portent, comme chez les personnes en transition féminine, sur la qualité de vie

Traitement	Posologie	Surveillance
Esters de testostérone		
Intramusculaire : Énantate : Androtardyl® Undécanoate de testostérone : Nebido® Gel de testostérone : Androgel®, Fortigel®	20 à 30 nmol/L	Testostéronémie Bilan hépatique Hémoglobémie Hématocrite Bilan lipidique
Contraceptifs et anti-métrorragiques	Avantages	Inconvénients
Désogestrel (Cerazette®, Optimizette®) 75 mg	Bonne contraception Compatible avec les protocoles de préservation d'ovocytes	Possibles métrorragies pendant les premiers mois
Drospirénone (Slinda®) 4 mg	Bonne contraception Compatible avec les protocoles de préservation d'ovocytes (manque de recul)	Possibles métrorragies pendant les premiers mois
Implant contraceptif à l'étonogestrel (Nexplanon®)	Excellente contraception Pas de dysphorie associé à la pose de l'implant Effet synergique avec la testostérone Compatible avec les protocoles de préservation d'ovocytes	Application par un médecin ou une sage-femme Possibles métrorragies pendant les premiers mois
Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena®)	Très bonne contraception Longue durée d'action Compatible avec les protocoles de préservation d'ovocytes	Procédure gynécologique invasive Possibles métrorragies pendant les premiers mois
Dispositif intra-utérin au cuivre	Très bonne contraception Longue durée d'action Compatible avec les protocoles de préservation d'ovocytes	Procédure gynécologique invasive N'induit pas d'aménorrhée Risque de ménorragies

Tableau IV. Traitement virilisant chez les hommes transgenres (HT) (d'après [1, 2, 31]).

globale que le traitement hormonal masculinisant (THM) continue à améliorer au cours de la transition [32]. Il faut souligner un rythme de progression de la virilisation habituellement accéléré, du fait surtout des effets rapides de la testostérone sur les différents paramètres corporels androgénosensibles.

L'obtention d'une mue de la voix est une condition souvent prioritaire d'un bon « *passing* » (transition). Une mue complète et irréversible est habituellement obtenue après neuf mois de traitement, souvent moins, parallèlement à une croissance en longueur et un épaississement des cordes vocales, un allongement du larynx, et une saillie du cartilage thyroïdien (pomme d'Adam). Les fréquences vocales obtenues sont similaires à celles existant chez les hommes cisgenres ; on ne connaît toutefois pas la relation entre le taux de testostérone et la fréquence vocale obtenue sous traitement [33, 34].

Le développement pileux est maximal après deux à trois ans de traitement, avec une augmentation importante du score de Ferriman et Galway² sous THM.

La modification de la composition corporelle selon un schéma androïde est un paramètre crucial qui a fait l'objet de quelques études. La testostérone induit un développement de la masse musculaire, une réduction de la masse grasse dans la région gynoïde, et une augmentation de la force musculaire [35, 36]. Les modifications semblent d'autant plus importantes que l'indice de masse corporelle (IMC) est bas, que les taux

² Mesure de la pilosité. Cette échelle classe la densité de poils sur chaque partie du corps.

de testostérone substituée sont élevés, et que la concentration de LH est basse [24]. Il n'y a pas de modification staturale après la fin de la puberté, mais des effets sur la structure osseuse du visage sont possibles [37].

Chez les hommes trans (HT), la testostérone a un impact neutre, voire positif, sur les paramètres osseux (DMO, épaisseur corticale), par l'action conjointe des œstrogènes, issus de l'aromatation de la testostérone, et de l'effet propre de la testostérone sur la composition corporelle [38, 39].

Les risques liés au traitement

La polyglobulie (PG) est un effet secondaire établi de la supplémentation en testostérone, lié à une stimulation de la lignée érythrocytaire médullaire. Elle est définie par une augmentation de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Ht), supérieure à 50 %, 52 % ou 54 % selon les études [40]. Ce phénomène induit un accroissement du risque d'infarctus du myocarde et d'événements thromboemboliques. Chez les HT, la testostérone induit une augmentation rapide de l'Hb et de l'Ht, dans les premiers mois de traitement, puis une stabilisation, rejoignant ensuite habituellement les normes des hommes cis. Dans 10 à 20 % des cas, on observe une PG qui semble d'autant plus fréquente que le patient est tabagique, en surpoids ou que le THM est démarré à un âge avancé. Les formulations transdermiques et l'utilisation d'esters de testostérone semblent diminuer ce risque de PG [41, 42]. Les contrôles de l'Hb et de l'Ht peuvent conduire à baisser le dosage de la testostérone, et nécessiter la réalisation de saignées.

Le risque de maladie cardiovasculaire (MCV). Quelques études récentes concluent à des changements péjoratifs du bilan lipidique sous traitement par testostérone chez les HT : augmentation du LDL-cholestérol, des triglycérides, du cholestérol total, baisse de HDLc (*high density lipoprotein*). L'étude ENIGI (*European Network for the Investigation of Gender Incongruence*) [24] rapporte un accroissement du risque de MCV à trente ans, selon l'échelle Framingham³, à l'inclusion dans l'étude, et à deux ans, par rapport aux femmes cis. Le risque de survenue d'infarctus du myocarde serait significativement augmenté par rapport à celui des femmes cis, rejoignant celui des hommes cis [19].

Le risque thrombotique veineux. En dehors du contexte d'une polyglobulie établie, il ne semble pas exister de modification des paramètres de la coagulation en lien avec la testostérone. Toutefois, lorsque s'accumulent les facteurs de risque de MTEV, il peut être utile de discuter, en RCP spécialisée, la mise en place d'une thromboprophylaxie.

Les risques gynécologiques. Les études anatomopathologiques rapportent un effet plutôt fibro-atrophiant de la testostérone sur le tissu mammaire. Le risque de cancer mammaire (CM) est très faible chez les HT mastectomisés, mais n'est pas nul, et tout patient devrait être éduqué à l'autopalpation [2, 27].

À ce jour, il n'existe pas de données physiopathologique ou épidémiologique établissant un sur-risque de cancer utérin en rapport avec la testostérone ; cependant, l'histologie endométriale est

variable et, même en l'absence de règles, certains sujets conservent un endomètre prolifératif. En l'absence de données prospectives, et au vu de l'augmentation importante des demandes de traitement par testostérone, il conviendra d'explorer toute métorragie suspecte, et d'organiser un suivi morphologique adapté périodique chez tout HT n'ayant pas souhaité d'hystérectomie.

Sous testostérone, l'ovaire présente habituellement un aspect similaire à celui retrouvé dans le syndrome des ovaires polykystiques. Il n'existe pas d'argument actuel pour un dépistage du cancer ovarien chez les HT ; la littérature rapporte très peu de cas de malignité ovarienne. Des études complémentaires de suivi devraient néanmoins permettre d'établir un protocole de surveillance pelvienne adaptée chez les HT sous testostérone au long cours ayant conservé leurs ovaires.

Pour la prévention du risque du cancer du col de l'utérus, les HT devraient bénéficier d'un suivi cervical adapté.

La durée du traitement est établie par analogie avec le cycle hormonal des hommes non transgenres. Il sera donc poursuivi jusqu'à l'âge d'une andropause théorique avec une diminution progressive des doses de THM. Il faut ici évoquer la question complexe des modalités de l'hystérectomie qui, lorsqu'elle est accompagnée d'une annexectomie, entraînera une androgéno-requérance définitive. Si l'on considère que certains patients effectuent des fenêtres thérapeutiques ou du microdosage de testostérone, il sera nécessaire de les avertir qu'en l'absence d'ovaire et de substitution en testostérone, ils s'exposent aux risques métaboliques et osseux de l'hypogonadisme.

Conclusion

Les demandes de prise en charge hormono-chirurgicale dans la communauté transgenre sont de plus en plus nombreuses et hétérogènes [24], nécessitant de la part des personnels soignants une compréhension des problématiques, des options thérapeutiques existantes, et des réseaux de prise en charge disponibles. De nombreuses études établissent le bien-fondé des thérapies hormonales chez les personnes intéressées. Si le corpus de données actuelles sur les risques médicaux liés aux traitements est globalement rassurant et incite fortement à une prise en charge des demandes d'hormonothérapie, des essais cliniques prospectifs et qualitatifs sur de grandes cohortes multicentriques sont nécessaires pour améliorer les connaissances en matière de santé « trans » et la prise en charge globale des patients [1, 2, 24, 29]. ♦

³ Cette échelle évalue le risque coronarien (événements mortels ou pas) à dix ans.

SUMMARY

Gender-affirming hormone therapy in transgender persons

Medical care for transgender patients is still characterized by an insufficient availability of healthcare services, as well as by poor provider education and training. Transgender patients often require gender-affirming hormone therapy (GAHT), and physicians, including endocrinologists, general practitioners, and others, should be trained to initiate and monitor these treatments throughout the transition process, and beyond. This article will address the specific issues surrounding GAHT in adult transgender women and men. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

NJ déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article. NCB est membre du SAB Theramex, Gedeon Richter, Besins et Exeltis.

RÉFÉRENCES

- Standards de soins. World Professional Association for Transgender Health. https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/SOC%20V7_French.pdf
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 3869-903.
- Scheres LJ, Selier NLD, Nota NM, et al. Effect of gender-affirming hormone use on coagulation profiles in transmen and transwomen. *J Thromb Haemost* 2021 ; 19 : 1029-37.
- Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011 ; 164 : 635-42.
- LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost* 2022 ; 6 : e12763.
- Turino Miranda K, Kalenga CZ, Saad N, et al. Gender-affirming estrogen therapy route of administration and cardiovascular risk: a systematic review and narrative synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022 Sep 2. doi: 10.1152/ajpheart.00299.2022.
- Iwamoto SJ, Defreyne J, Rothman MS, et al. Health considerations for transgender women and remaining unknowns: a narrative review. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019 ; 10 : 2042018819871166.
- Glintborg D, T'Sjoen G, Ravn P, Andersen MS. Management of endocrine disease: Optimal feminizing hormone treatment in transgender people. *Eur J Endocrinol* 2021 ; 185 : R49-R63.
- <https://ansm.sante.fr/actualites/androcour-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-dune-utilisation-prolongee>.
- Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, et al. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* 2021 ; 18 : 1299-307.
- Irwig MS. Is there a role for 5 α -reductase inhibitors in transgender individuals? *Andrology* 2021 ; 9 : 1729-31.
- Patel KT, Adeel S, Miragaya JR, Tangpricha V. Progesterone Use in Gender Affirming Hormone Therapy: A Systematic Review. *Endocr Pract* 2022 : S1530-891X(22)00600-0.
- Iwamoto SJ, T'Sjoen G, Safer JD, et al. Letter to the Editor: "Progesterone Is Important for Transgender Women's Therapy—Applying Evidence for the Benefits of Progesterone in Ciswomen". *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 3127-8.
- Nolan BJ, Frydman AS, Leemaqz SY, et al. Effects of low-dose oral micronised progesterone on sleep, psychological distress, and breast development in transgender individuals undergoing feminising hormone therapy: a prospective controlled study. *Endocr Connect* 2022 ; 11 : e220170.
- de Blok CJM, Dijkman BAM, Wiepjes CM, et al. Sustained Breast Development and Breast Anthropometric Changes in 3 Years of Gender-Affirming Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : e782-90.
- Klaver M, de Blok CJM, Wiepjes CM, et al. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *Eur J Endocrinol* 2018 ; 178 : 163-71.
- Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone* 2013 ; 54 : 92-7.
- Verroken C, Collet S, Lapauw B, T'Sjoen G. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Individuals. *Calcif Tissue Int* 2022 ; 110 : 615-23.
- Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018 ; 169 : 205-13.
- Streed CG Jr, Harfouch O, Marvel F, et al. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2017 ; 167 : 256-67.
- Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 3914-23.
- Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, et al. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy. *Circulation* 2019 ; 139 : 1461-2.
- Totaro M, Palazzi S, Castellini C, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Transgender People Undergoing Hormone Feminizing Therapy: A Prevalence Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 ; 12 : 741866.
- Cocchetti C, Castellini G, Iacuanillo D, et al. Does Gender-Affirming Hormonal Treatment Affect 30-Year Cardiovascular Risk in Transgender Persons? A Two-Year Prospective European Study (ENIGI). *J Sex Med* 2021 ; 18 : 821-9.
- van Velzen DM, Adorni MP, Zimetti F, et al. The effect of transgender hormonal treatment on high density lipoprotein cholesterol efflux capacity. *Atherosclerosis* 2021 ; 323 : 44-53.
- Islam N, Nash R, Zhang Q, et al. Is There a Link Between Hormone Use and Diabetes Incidence in Transgender People? Data From the STRONG Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2022 ; 107 : e1549-57.
- de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2019 ; 365 : l1652.
- Baraban E, Ding CC, White M, et al. Prostate Cancer in Male-to-Female Transgender Individuals: Histopathologic Findings and Association With Gender-affirming Hormonal Therapy. *Am J Surg Pathol* 2022 Aug 26. doi: 10.1097/PAS.0000000000001964.
- Cocchetti C, Romani A, Collet S, et al. The ENIGI (European Network for the Investigation of Gender Incongruence) Study: Overview of Acquired Endocrine Knowledge and Future Perspectives. *J Clin Med* 2022 ; 11 : 1784.
- Taub RL, Ellis SA, Neal-Perry G, et al. The effect of testosterone on ovulatory function in transmasculine individuals. *Am J Obstet Gynecol* 2020 ; 223 : 229.e1-8.
- Mancini I, Alvisi S, Gava G, et al. Contraception across transgender. *Int J Impot Res* 2020 ; 33 : 710-9.
- Baker KE, Wilson LM, Sharma R, et al. Hormone Therapy, Mental Health, and Quality of Life Among Transgender People: A Systematic Review. *J Endocr Soc* 2021 ; 5 : bvab011.
- O'Bultynck C, Pas C, Defreyne J, et al. Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *Laryngoscope* 2017 ; 127 : 2796-804.
- Irwig MS, Childs K, Hancock AB. Effects of testosterone on the transgender male voice. *Andrology* 2017 ; 5 : 107-12.
- Scharff M, Wiepjes CM, Klaver M, et al. Change in grip strength in trans people and its association with lean body mass and bone density. *Endocr Connect* 2019 ; 8 : 1020-8.
- Vita R, Settineri S, Liotta M, et al. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: A cohort study. *Maturitas* 2018 ; 107 : 92-6.
- Tebbens M, Nota NM, Liberton NPTJ, et al. Gender-Affirming Hormone Treatment Induces Facial Feminization in Transwomen and Masculinization in Transmen: Quantification by 3D Scanning and Patient-Reported Outcome Measures. *J Sex Med* 2019 ; 16 : 746-54.
- Wiepjes CM, den Heijer M, T'Sjoen GG. Bone health in adult trans persons: an update of the literature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019 ; 26 : 296-300.
- Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Bone Miner Res* 2017 ; 32 : 1252-60.
- Pirtea P, Ayoubi JM, Desmedt S, T'Sjoen G. Ovarian, breast, and metabolic changes induced by androgen treatment in transgender men. *Fertil Steril* 2021 ; 116 : 936-42.
- Madsen MC, van Dijk D, Wiepjes CM, et al. Erythrocytosis in a Large Cohort of Trans Men Using Testosterone: A Long-Term Follow-Up Study on Prevalence, Determinants, and Exposure Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : 1710-7.
- Defreyne J, Vantomme B, Van Caenegem E, et al. Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *Andrology* 2018 ; 6 : 446-54.

TIRÉS À PART

N. Johnson